

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 16, № 4, 2021

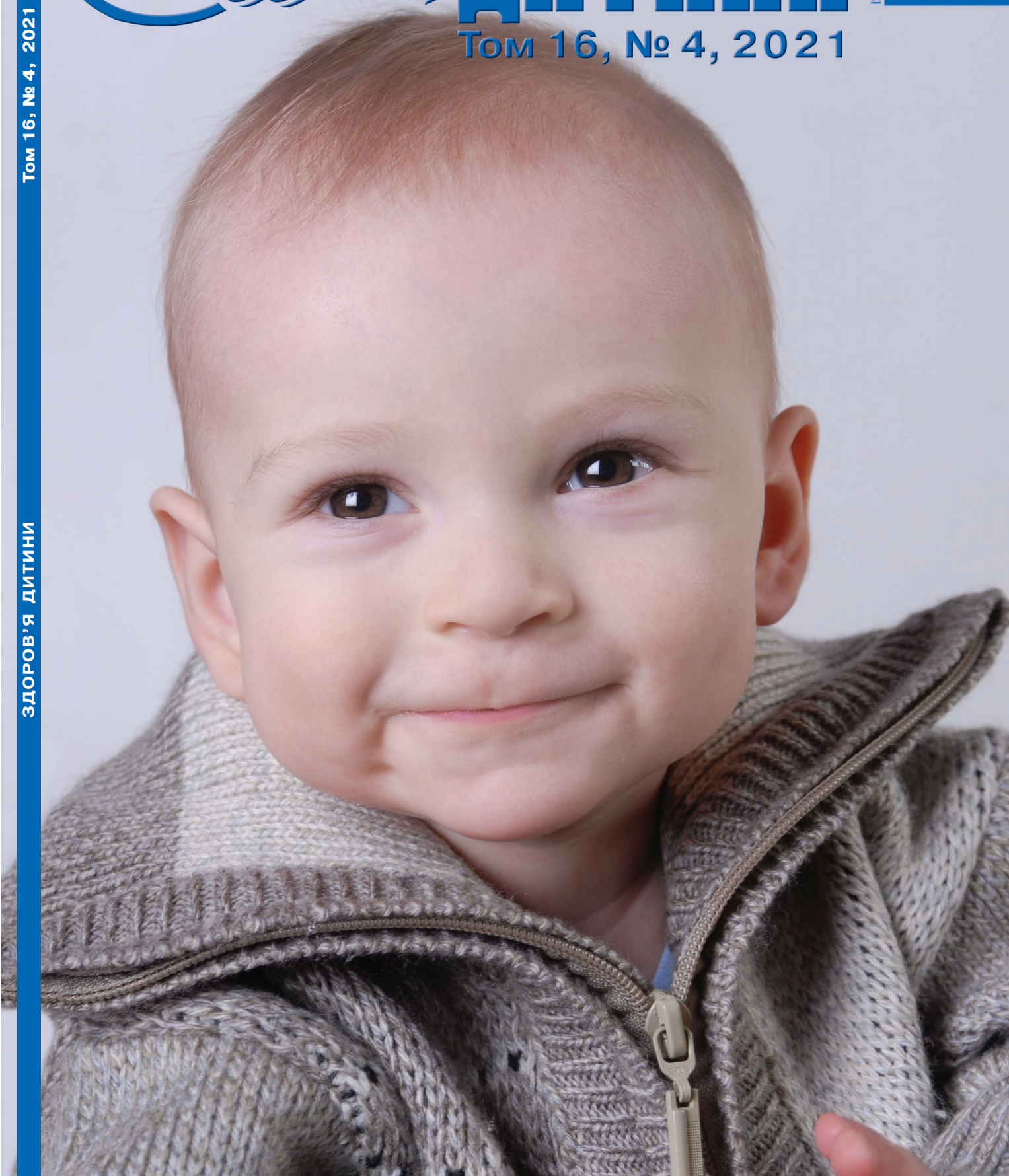
ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 16, № 4, 2021

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



30-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



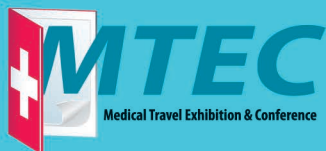
НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8

ЖОВТНЯ

2021

Київ, Міжнародний виставковий центр (М) Лівобережна



IX Міжнародна
виставка та конференція
медичного туризму



Міжнародна виставка
лабораторного обладнання,
інноваційних технологій
і рішень



VII Міжнародна виставка
стоматологічного обладнання
та матеріалів і серія науково-
практичних та бізнес-заходів

Організатор:

PREMIER EXPO

Тел.: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод ZASLAVSKYI

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, № 4, 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, № 4, 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
+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_iliyna@ukr.net

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 24.06.2021 р., протокол № 8

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. 10,46

Зам. 2021-ч-114. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74

E-mail: medredactor@i.ua

yulish.yevgeniy@gmail.com

alexabaturon@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)

Большот 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, № 4, 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 (067) 325-10-26

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

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 24/06/2021, Protocol № 8

In Ukrainian and English

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

**Folio 60x84/8. Printer's sheet 10.46.
Order 2021-ch-114. Circulation 12 000 copies.**

Editorial office address:
P.O.B. 74, Kyiv Ukraine, 04107
E-mail: medredactor@i.ua
yulish.yevgeniy@gmail.com
alexabaturov@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.
Alchevskyykh st., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief
Aleksandr Abaturov

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

Зміст

Клінічна педіатрія

Волосовець О.П., Кривопустов С.П.,
Мозирська О.В.

Атопічний дерматит у дітей:
клінічні фенотипи, персистенція
й коморбідність..... 10

Богмат Л.Ф., Фадєєва А.О., Шевченко Н.С.

Проблеми якості життя дітей
з ювенільним ідіопатичним артритом
та асоційованим із ним увеїтом
(огляд літератури та власні
дослідження) 15

Mónica Rodríguez, Valvanera Vozmediano,
Aintzane García-Bea, Zoltán Novák,
Anahí Yáñez, Cristina Campo, Luis Labeaga

Фармакокінетика й безпека біластину
в дітей віком від 6 до 11 років
з алергічним ринокон'юнктивітом
або хронічною кропив'янкою 24

Hasret Ayyıldız Civan, Semra Yılmaz

Оцінка психіатричних симптомів
у дітей із целіакією та їх зв'язок
із безглютеновою дієтою
та материнськими факторами..... 29

Сорокман Т.В., Молдован П.М.,
Хлуновська Л.Ю., Лозюк І.Я.

Динаміка запальних змін слизової
оболонки шлунка у дітей із виразкою
дванадцятипалої кишки 35

Леженко Г.О., Погрібна А.О.

Прогнозування розвитку анемії
запалення в дітей раннього віку,
хворих на гострі запальні бактеріальні
захворювання органів дихання..... 39

Святенко Т.В., Старостіна О.А.

Аналіз протисвербіжного ефекту
комбінованого застосування
препаратів дезлоратадину
і диметиндену малеату в лікуванні
алергодерматозів у дітей 46

Contents

Clinical Pediatrics

O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov,
O.V. Mozyrskaya

Atopic dermatitis:
clinical phenotypes, persistence
and comorbidity 10

L.F. Bogmat, A.A. Fadieieva,
N.S. Shevchenko

Quality of life problems in children
with juvenile idiopathic arthritis
and its subtype associated with uveitis
(literature review and own research) 15

Mónica Rodríguez, Valvanera Vozmediano,
Aintzane García-Bea, Zoltán Novák,
Anahí Yáñez, Cristina Campo, Luis Labeaga

Pharmacokinetics and safety
of bilastine in children aged
6 to 11 years with allergic
rhinoconjunctivitis or chronic urticaria ... 24

Hasret Ayyıldız Civan, Semra Yılmaz

Evaluation of psychiatric symptoms
of children with Celiac Disease
and their relationship with gluten-free
diet and maternal factors..... 29

T.V. Sorokman, P.M. Moldovan,
L.Yu. Khlunovska, I.Ya. Lozyuk

Dynamics of inflammatory changes
of the gastric mucosa in children
with duodenal ulcer 35

H.O. Lezhenko, A.O. Pogribna

Prediction of anemia of inflammation
development in young children
with acute inflammatory bacterial
respiratory diseases 39

T.V. Svyatenko, O.A. Starostina

Analysis of anti-itching effect
of a combined use of desloratadine
and dimetindene maleate
in the treatment of allergic
dermatosis in children 46

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

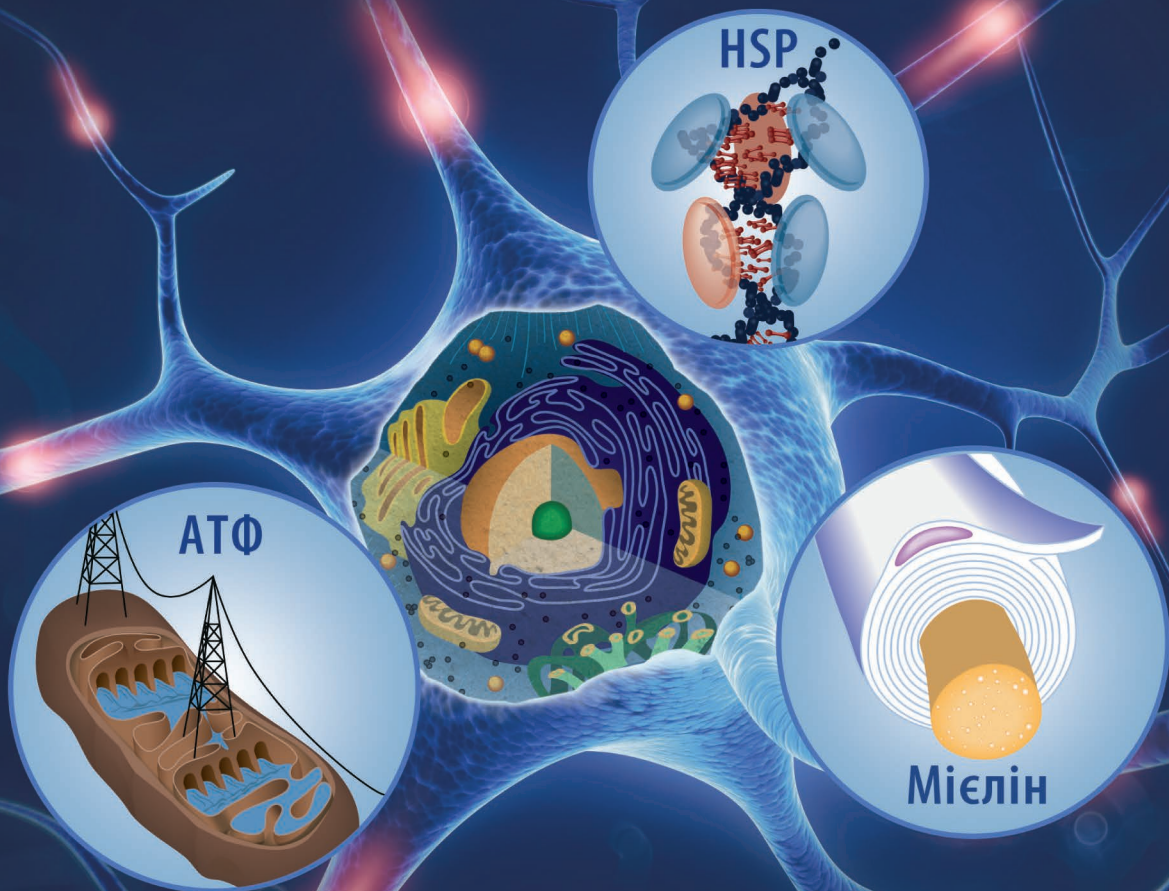


м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



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, млявих паралічів. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сіпінна 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

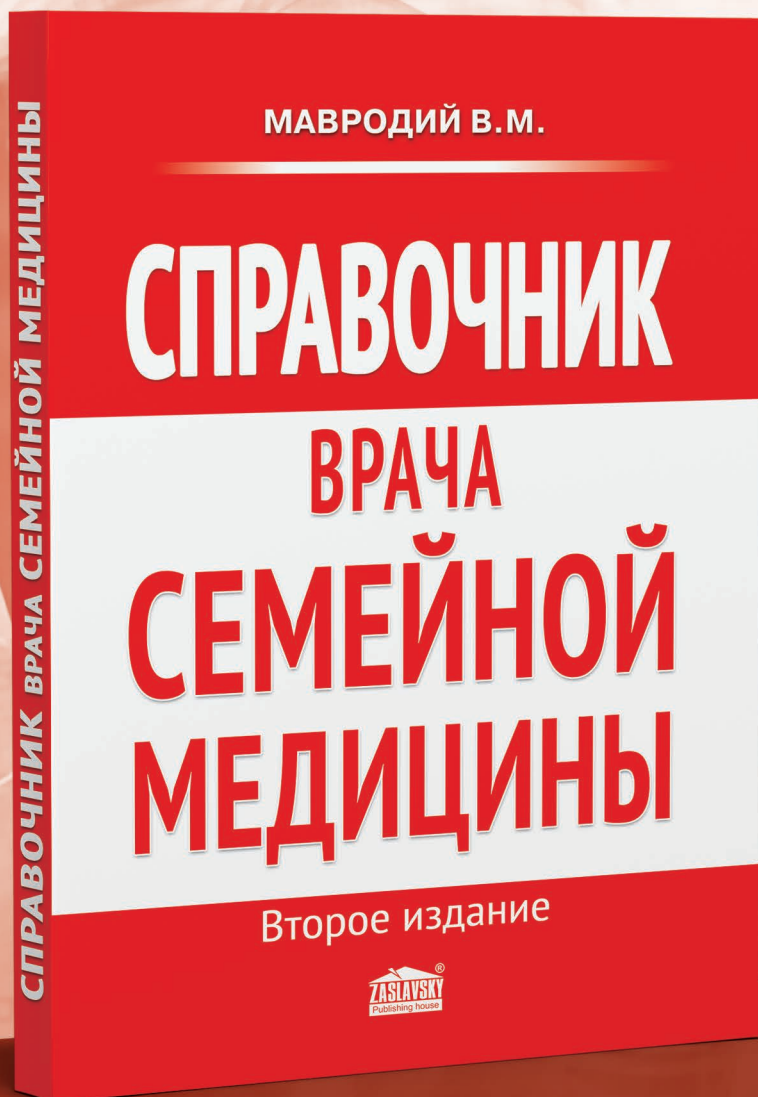


Регістраційне посвідчення № UA751601/01 від 17.01.2018

МАВРОДІЙ В.М.

ДОВІДНИК ЛІКАРЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ САМОРОЗВИТКУ ДЛЯ КВАЛІФІКОВАНИХ ЛІКАРІВ



Для лікарів усіх спеціальностей, сімейних лікарів (загальної практики) та інтернів, які бажають знати і виконувати сучасні рекомендації, протоколи надання медичної допомоги терапевтичного профілю. Ураховані всесвітні, європейські та національні рекомендації асоціацій, організацій і наукових товариств кардіологів, пульмонологів, ендокринологів, гастроентерологів, алергологів, нефрологів, урологів, гематологів, психоневрологів. У наданих матеріалах висвітлені основні нозологічні форми та патології, що зустрічаються в повсякденній роботі лікарів загальної практики і суміжних спеціальностей. Матеріали для додаткового читання включають джерела медичної літератури і електронних ресурсів. Основна мета видання – забезпечення успішної повсякденної практики і спонукання до саморозвитку кваліфікованого лікаря.

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

БУКВАМЕД
медицинская литература

РЕОГЕЛЬ

Дітям з 3-х років

ЄДИНИЙ* КЕТОКОРЕКТОР,
ЯКИЙ ЗАВДЯКИ ОСОБЛИВОМУ СКЛАДУ КОМПОНЕНТІВ
ОДНОЧАСНО ВПЛИВАЄ НА ТРИ ПРОБЛЕМИ
АЦЕТОНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ:

- *сприяє усуненню кетоацидозу, інтоксикації,
абдомінального болю¹⁻⁵
- *купірує блювання¹⁻⁴
- *сприяє усуненню діареї^{1, 5}



*Йдеться про відсутність на фармацевтичному ринку України, за даними ДП «Державний науково-дослідницький центр з проблем гігієни харчування МОЗ України», лист-відповідь від 16.11.2020 р. № 16/11-001 р., що наразі на ринку України відсутні інші продукти, у т.ч. у формі сольових розчинів для пероральної регідратації, розчинів амінокислот та пробіотичні продукти, з аналогічним до дієтичних добавок «РЕОГЕЛЬ»/«REOGEL» складом. 1. Додаток до науково-експертної оцінки дієтичних добавок «РЕОГЕЛЬ» № 71 від 22.10.2019. 2. Lete and Allué. The Effectiveness of Ginger in the Prevention of Nausea and Vomiting during Pregnancy and Chemotherapy. Integrative Medicine Insights 2016;11:11-17. doi: 10.4137/IMI.S36273. P. 11-16. 3. T. Venkatesan. Cyclic Vomiting Syndrome: Background, Pathophysiology and Etiology, Epidemiology, Updated: Oct 31, 2018. P. 2-4. 4. B.U.K. Li. Managing cyclic vomiting syndrome in children: beyond the guidelines. European Journal of Pediatrics (2018) 177:1435-1442. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3218-7>. P. 1435, 1437-1438. 5. F. Jochum, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes, <http://www.elsevier.com/locate/clnu>. P. 2345, 2347, 2349-2350. Текст маркування: дієтична добавка «Реогель». Форма випуску: гель. Рекомендації щодо застосування: за рекомендацією лікаря в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело мінеральних речовин, глюкози, гіngerолу, про- та пробіотиків з метою: поліпшення функціонального стану шлунково-кишкового тракту; сприяння відновленню електролітного балансу в організмі; запобігання зневодненню організму при таких станах, як: ацетонемічний синдром, гастроентерит та інших, що супроводжуються повторними епізодами блювання та/або діареї. Спосіб застосування та рекомендована добова доза: вживати дітям віком від 3 до 6 років по 10 мл (мл) (2 чайні ложки) тричі на добу, заливаючи достатньою кількістю рідини кімнатної температури. Курс споживання визначає лікар індивідуально. Зазвичай курс застосування складає 2-3 доби. Використання дієтичної добавки «РЕОГЕЛЬ» не виключає необхідності вживання достатньої кількості рідини, якщо наявні ознаки зневоднення. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Застереження щодо застосування: не перевищувати рекомендовану добову дозу. «РЕОГЕЛЬ» не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Протипоказання: індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях), ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування дієтичної добавки «Реогель» інакше, ніж це затверджено в тексті маркування/етикетування. Перед застосуванням дієтичної добавки «Реогель», згаданої в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом маркування/етикетування. Даний матеріал підготовлений за підтримки компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Авторські права ©2021 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА».

Всі права захищені.

Якщо у Вас виникли питання про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Дійсний до: 07.07.2023

На допомогу педіатру*Чистик Т.*

Комбінація аргініну та бетаїну:
сучасні можливості й перспективи
застосування 55

*Крамарьов С.О., Євтушенко В.В.,
Євтушенко О.М., Маєвська Є.А.,
Бабак В.В.*

Проблема дегідратації
в педіатрії 57

To Help the Pediatrician*T. Chistyuk*

Combination of arginine and betaine:
modern possibilities and prospects
of application 55

*S.O. Kramarov, V.V. Yevtushenko,
O.M. Yevtushenko, Ye.A. Maevska,
V.V. Babak*

The problem of dehydration
in pediatrics 57

Ювілеї

Вітаємо

Леоніда Сергійовича Овчаренка! 65

Jubilees

Congratulations to

Leonid Serhiiovych Ovcharenko! 65

Випадок із практики

*Dita Aulia Rachmi, Drastis Mahardiana,
Eka Prasetya Budi Mulia, Agus Subagjo*

Клінічно підозрюваний міокардит,
що ускладнює синдром шоку денге:
клінічний випадок та огляд літератури
щодо серцевих ускладнень у дитини
із лихоманкою денге 67

*Колоскова О.К., Ткачук Р.В., Білоус Т.М.,
Колюбакіна Л.В., Богуцька Н.К.*

Клініко-лабораторні особливості
перебігу синдрому Рея в дітей:
клінічний випадок 72

Case Report

*Dita Aulia Rachmi, Drastis Mahardiana,
Eka Prasetya Budi Mulia, Agus Subagjo*

Clinically suspected myocarditis
complicating dengue shock syndrome:
a case report and literature review
of cardiac complication in dengue-
affected pediatric patient 67

*O.K. Koloskova, R.V. Tkachuk, T.M. Bilous,
L.V. Kolyubakina, N.K. Bogutska*

Clinical and laboratory features
of Reye's syndrome in children:
a clinical case 72

Теоретична медицина*Абатуров О.Є., Бабич В.Л.*

Регуляція вмісту мікроРНК.
Частина 1. Редагування мікроРНК.
Тайлінг мікроРНК 80

Theoretical Medicine*A.E. Abaturon, V.L. Babych*

Regulation of miRNA content.
Part 1. Editing miRNA.
Tailing miRNA 80

Рецензії

Рецензія на навчально-методичний
посібник «Біологічна та таргетна
хворобомодифікуюча терапія
ювенільного ідіопатичного артриту
в дітей» 88

Reviews

Review of the study guide
"Biological and targeted
disease-modifying therapy
of juvenile idiopathic arthritis
in children" 88

Вимоги до оформлення статей 89

Guidelines for submitting articles 89

Атопічний дерматит у дітей: клінічні фенотипи, персистенція й коморбідність

Резюме. Актуальність. Атопічний дерматит — найбільш поширене захворювання шкіри серед дітей з гетерогенною клінічною картиною із різницею у віці маніфестації, локалізації ураження, тяжкості, профілів сенсibilізації, наявності коморбідних атопічних станів і поздовжніх траєкторій прогресування захворювання. **Мета дослідження:** оцінити вплив на перебіг захворювання та розвиток респіраторної алергії таких факторів, як початок захворювання, обтяжений анамнез, наявність супутньої алергічної патології, тривалість грудного вигодовування, вплив факторів навколишнього середовища, що погіршують захворювання. **Матеріали та методи.** Діти, хворі на атопічний дерматит ($n = 88$), були включені в дослідження з вересня 2020 по квітень 2021 року в м. Києві, Україна. Симптоми респіраторної алергії в анамнезі пацієнтів було задокументовано як супутню захворюваність. **Результати.** Усі 88 хворих на момент огляду мали прояви атопічного дерматиту у вигляді висипу, сухості шкіри, лущення, свербіж, ліхенізації. Тяжкість захворювання була вірогідно пов'язана з віком початку захворювання: діти з раннім фенотипом мали тяжчий перебіг (відношення шансів (OR) = 16,261; 2,056–127,911). Не було статистично значимого зв'язку раннього фенотипу атопічного дерматиту з розвитком супутніх алергічних захворювань ($OR = 1,813$; 0,415–7,916). Тяжкий перебіг спостерігався в групі дітей з обтяженим родинним алергологічним анамнезом ($OR = 2,750$; 1,123–6,735). Діти з тяжким атопічним дерматитом мали високий ризик розвитку супутньої респіраторної алергії ($OR = 5,604$; 1,863–16,863). Тривалість перебування на грудному вигодовуванні не впливала на ступінь тяжкості атопічного дерматиту в нашій групі хворих ($OR = 0,778$; 0,119–5,100) та на ризик розвитку супутніх атопічних захворювань ($OR = 1,417$; 0,444–4,521). У 76 (86,4 %) дітей на перебіг атопічного дерматиту впливала сезонність — стан шкіри погіршувався в зимовий період. Контакт з твариною — у 4 (4,5 %) дітей, вживання причинних продуктів в їжу пов'язували з загостренням атопічного дерматиту у 20 дітей (25 %), цвітіння пилоквіткових дерев та трав викликало загострення у 5 дітей (5,7 %). **Висновки.** Діти з тяжким фенотипом атопічного дерматиту мають ризик розвитку респіраторної алергії. Хворі на атопічний дерматит, у яких симптоми розвиваються до 2 років, а також хворі з обтяженим сімейним анамнезом мають високий ризик розвитку тяжкого фенотипу захворювання.

Ключові слова: атопічний дерматит; фенотип; діти

Вступ

Атопічний дерматит (АД), найбільш поширене захворювання шкіри серед дітей, є складним захворюванням з багатофакторною етіологією, що включає порушення регуляції імунної системи та дисфункцію епідермального бар'єру, на які впливають як генетичні фактори, так і фактори навколишнього середовища. Ця складна патофізіологія призводить до гетерогенної

клінічної картини (фенотипу) із різницею у віці маніфестації, локалізації ураження, тяжкості, профілів сенсibilізації, наявності коморбідних атопічних і неатопічних станів та поздовжніх траєкторій прогресування захворювання [1].

У когортному дослідженні Protection Against Allergy Study in Rural Environments (PASTURE) вивчалася визначення фенотипів АД в дитинстві на основі початку

та природного перебігу захворювання [2]. У цьому дослідженні виявлено 4 різні фенотипи АД за допомогою латентного класового аналізу симптомів АД серед дітей у 7 різних вікових періодах. Ці фенотипи характеризуються віковими проявами перших симптомів та природним перебігом захворювання від народження до 6 років. Учені визначили 2 фенотипи з раннім початком протягом 2 років, з транзитним та стійким прогресуванням; пізній фенотип, що настає після 2 років, та фенотип мінімальних проявів.

Основні висновки цього дослідження полягають у тому, що лише діти з раннім фенотипом АД мають підвищений ризик розвитку бронхіальної астми (БА) та харчової алергії. Ранні, ранні перехідні та стійкі фенотипи подібні щодо своїх позитивних асоціацій з іншими алергічними станами, хоча найбільше визначалась схильність у дітей з ранніми персистуючими фенотипами. Пізній фенотип був пов'язаний лише з алергічним ринітом (АР), а не з БА чи харчовою алергією. Також досліджено, чи були експозиції під час вагітності чи першого року життя пов'язані з фенотипами АД. Батьківський алергічний статус був тісно пов'язаний з ранніми фенотипами, особливо з раннім стійким фенотипом. Діти, які мали обох батьків з алергією в анамнезі, мали майже в 6 разів підвищений ризик розвитку раннього стійкого АД порівняно з дітьми, у яких батьки були без історії алергії. У даному дослідженні не спостерігалось зв'язку між грудним вигодовуванням та фенотипами atopічного дерматиту.

Починаючи з 1930-х років, автори багатьох досліджень вивчали вплив грудного вигодовування на розвиток atopічних захворювань. Вважалося, що імунологічні компоненти жіночого молока можуть модифікувати індукцію імунної толерантності та зменшити ризик алергічного захворювання (АЗ). Загалом ці дослідження були нерандомізованими, ретроспективними чи спостережними за дизайном і включали багато когортних досліджень [3].

У звіті Американської академії педіатрії (AAP) за 2008 рік було зроблено висновок про відсутність короткострокових або довгострокових переваг виключно грудного вигодовування понад 3–4 місяці для профілактики atopічних хвороб [4]. Метааналіз, що конкретно розглядав питання тривалості ексклюзивного грудного вигодовування, був опублікований у 2012 році [5]. Він включав лише 3 дослідження, в яких грудне вигодовування протягом 3–4 місяців порівнювалось із грудним вигодовуванням протягом 6 місяців і довше [6–8]. З цих 3 досліджень 1 було кластерним рандомізованим дослідженням з 6,5-річним спостереженням [6]. В цьому метааналізі автори дійшли висновку, що не було різниці в ризику АД, БА чи інших atopічних станів між ексклюзивним грудним вигодовуванням протягом 3–4 місяців порівняно з ексклюзивним грудним вигодовуванням протягом 6 місяців або довше. Один з цих метааналізів показав, що не було доказів того, що виключно грудне вигодовування має значні переваги в попередженні розвитку БА [9]. Другий метааналіз не виявив суттєвого зв'язку між виключним грудним вигодовуванням протягом ≥ 3 –4 місяців та грудним ви-

годовуванням на коротший термін та БА у віці від 5 до 18 років (13 досліджень) [10].

Однак інший аналіз у цьому самому дослідженні (об'єднавши лише 6 когортних досліджень, в яких виключно грудне вигодовування протягом принаймні 3–4 місяців порівнювалось із меншою тривалістю грудного вигодовування) виявив суттєво знижений ризик розвитку АД у віці до 2 років (відношення шансів (OR) 0,74; 0,57–0,97). Цей висновок незмінний у звіті AAP 2008 року.

Діти з АД увійшли до гетерогенної групи з різним перебігом захворювання, віком початку захворювання, клінічними проявами, ступенем тяжкості, тривалістю та ризиком супутнього захворювання. Хоча більшість дітей з АД переростають своє захворювання, незрозуміло, скільки у них буде спостерігатись стійкість симптомів в дорослому віці, мало що відомо про детермінанти стійкого АД.

Метою даного дослідження було оцінити в групі хворих на АД вплив на перебіг захворювання та розвиток респіраторної алергії таких факторів, як початок захворювання, обтяжений анамнез, наявність супутньої алергічної патології, тривалість грудного вигодовування, вплив факторів оточуючого середовища, що погіршують захворювання.

Матеріали та методи

Діти, хворі на АД ($n = 88$), були включені в дослідження з вересня 2020 по квітень 2021 року в м. Києві, Україна. Діагноз АД верифіковано згідно з запропонованими критеріями G. M. Hanifin, G. Rajka, що були доповнені Британською групою спеціалістів та прийняті в 1994 р. як міжнародні клінічні рекомендації [11]. Ступінь тяжкості визначали шляхом оцінки індексу АД (scoring atopic dermatitis — SCORAD), з можливими показниками від 0 до 83, при цьому вищі показники вказують на більш тяжкий АД [12]. Симптоми респіраторної алергії в анамнезі пацієнтів було задокументовано як супутню захворюваність. Сімейний алергологічний анамнез вважався позитивним, якщо батьки дитини мали діагноз БА, АР або АД. Дослідження було схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи при НМУ імені О.О. Богомольця, і всі учасники дали письмову інформовану згоду. Відношення шансів було використано з метою визначення асоціації факторів ризику atopічних захворювань та клінічних ознак фенотипів АД. Значення $p < 0,05$ вважались статистично значущими.

Результати

Середній вік дітей основної групи становив 6,64 року, серед них 45 хлопчиків та 43 дівчинки. Усі 88 хворих на момент огляду мали прояви АД у вигляді еритематозного сверблячого висипу. Серед них у 57 осіб (64,7 %) був АД легкого та середнього ступеня тяжкості, у 31 (35,2 %) — тяжкого ступеня. Ми розподілили групу хворих на підгрупу дітей з раннім фенотипом АД — 67 хворих з початком захворювання до 2 років, серед яких тяжкий АД був у 30 (34,0 %) пацієнтів, АД легкого та середнього ступеня тяжкості — у 37 хворих

(42,0 %), та діти з пізнім фенотипом, після 2 років, — 21 дитина, серед них 1 (1,1 %) — з АД тяжкого ступеня та 20 хворих (22,7 %) з легким та середньотяжким АД. Тяжкість АД була вірогідно пов'язана з віком початку захворювання: діти з раннім фенотипом мали тяжчий перебіг (OR = 16,261; 2,056–127,911).

Інша супутня алергологічна патологія визначалась у 32 дітей (36,4 %). У 15 хворих (17,0 %) була БА, у 27 хворих (30,7 %) мав місце АР: у 16 (18,2 %) — АР, персистуючий перебіг, в 11 (12,5 %) — АР, інтермітуючий перебіг. Серед цих хворих 10 пацієнтів (11,4 %) мали обидва захворювання — БА та АР. Серед хворих із супутніми алергічними захворюваннями 29 (32,9 %) пацієнтів мали початок АД до 2 років, 3 (3,3 %) — після 2 років. У даній групі хворих не було статистично значимого зв'язку раннього фенотипу АД з розвитком супутніх алергічних захворювань ($OR = 1,813; 0,415-7,916$).

Аналіз родинного анамнезу показав, що у 41 дитини (46,59 %) найближчі родичі мали atopічні захворювання, з них у 27 хворих (30,7 %) — це матір, у 14 (15,9 %) — батько. У 18 батьків (20,5 %) спостерігалась БА, у 20 (22,7 %) — АР, у 6 (6,8 %) — АД. Тяжкий перебіг АД спостерігався в групі дітей з обтяженим родинним алергологічним анамнезом ($OR = 2,750; 1,123-6,735$). Статистичної вірогідності ризику розвитку респіраторної алергічної патології в групі хворих залежно від наявності обтяженого сімейного анамнезу не було продемонстровано ($OR = 0,786; 0,279-2,217$).

Ми оцінили ризик розвитку респіраторної алергії в групі хворих старше 3 років ($n = 69$), серед яких 28 (35,3 %) мали супутні алергічні захворювання, з них 15 (21,7 %) дітей з тяжким АД, 13 (18,8 %) — з АД середнього та легкого ступеня тяжкості, 41 (59,4 %) дитина без супутньої алергічної патології, серед яких 7 (10,1 %) мали тяжкий АД та 34 (49,3 %) — легкий та середньотяжкий АД. Діти із тяжким АД мали високий ризик розвитку супутньої респіраторної алергії ($OR = 5,604$; $1,863-16,863$).

3 метою визначення ролі тривалості перебування дитини на грудному вигодовуванні у розвитку АД ми оцінили ступінь тяжкості АД в групі дітей старше 2 років, які мали грудне вигодовування більше 6 місяців та менше 6 місяців. Аналіз показав, що тривалість перебування на грудному вигодовуванні не впливала на ступінь тяжкості АД в нашій групі хворих (OR = 0,778; 0,119–5,100) та на ризик розвитку супутніх АЗ (OR = 1,417; 0,444–4,521).

Аналіз факторів, що, на думку пацієнтів, були пов'язані з загостренням АД, включав оцінку впливу кліматичних і температурних змін, інсоляції, частоти купання, вживання продуктів харчування, лікарських засобів, цвітіння пилоквіткових дерев і трав, контакт з тваринами. У 76 (86,4 %) дітей на загострення АД впливала сезонність — стан шкіри погіршувався в зимовий період. При вживанні причинних продуктів в їжу загострення АД спостерігалось у 20 (25 %) дітей, зокрема при вживанні яєць, риби, горіхів, фруктів. Контакт з твариною пов'язували з загостренням АД батьки у 4 дітей (4,5 %). Цвітіння пилоквіткових дерев і трав викликало загострення АД у 5 дітей (5,7 %).

Обговорення

Серед факторів ризику стійкості АД ранній початок захворювання та тяжкість у грудному віці є одними з найбільш часто виявлених [13]. Дуже ранній початок розвитку АД пов'язаний з розвитком атопічних супутніх захворювань [14, 15]. Дитяче респіраторне дослідження Tuscon показало, що наявність АД протягом першого року життя є незалежним фактором ризику БА, 18 % пацієнтів із хрипами віком 6 років мали АД до 2 років [16].

У когорті Pediatric Eczema Elective Registry (PEER) (медіана спостереження — 7,5 року) 73 % пацієнтів повідомили про початок розвитку АД у віці до 2 років, і ризик виникнення сезонних алергій (але не астми) був значно вищий у категорії раннього початку АД (56,1 проти 30,6 % у групі пізнього початку) [17]. У когортному дослідженні підлітків Odense Adolescents Cohort Study пацієнти з персистентністю захворювання мали ранній початок АД (< 2 років), екзему рук та AP [18]. Дослідження MeDALL ідентифікувало фенотип АД і високого рівня мультиморбідності та тривалості захворювань з часом, що характеризується сімейною історією й раннім початком захворювання [19]. У когорті багатоцентрового дослідження алергії (MAS) наявність АД до 3 років — один із незалежних предикторів розвитку AP у віці до 20 років [20]. У даному дослідженні було продемонстровано зв'язок раннього фенотипу АД та більш тяжкого перебігу, але не було статистично значимого зв'язку раннього фенотипу АД із розвитком супутніх алергічних захворювань.

Історія atopічного захворювання в найближчих родичів, як видається, більше корелює з діагнозом АД, ніж анамнез у будь-якого члена сім'ї, і значення сімейного анамнезу для розвитку atopічного захворювання зменшується із віком пацієнтів з АД [21]. Однак більшість

Таблиця 1. Асоціація факторів ризику atopічних захворювань і клінічних ознак фенотипів АД

Змінна величина	Відношення шансів
Ранній початок захворювання (до 2 років)	Для розвитку тяжкого фенотипу АД: OR = 16,261; 2,056–127,911. Для розвитку супутніх АЗ: OR = 1,813; 0,415–7,916
Обтяжений сімейний анамнез	Для розвитку тяжкого фенотипу АД: OR = 2,750; 1,123–6,735. Для розвитку супутніх АЗ: OR = 0,786; 0,279–2,217
Тривалість грудного вигодовування	Для розвитку тяжкого фенотипу АД: OR = 0,778; 0,119–5,100. Для розвитку супутніх АЗ: OR = 1,417; 0,444–4,521
Ступінь тяжкості АД	Для розвитку супутніх АЗ: OR = 5,604; 1,863–16,863

досліджень виявили високу частоту батьків із алергією серед пацієнтів із підтвердженим діагнозом АД. Сімейний анамнез також є сильним предиктором для персистенції інших atopічних станів, таких як БА [22]. У когорті Pollution and Asthma Risk: an Infant Study (PARIS) анамнез БА, та/або АР, та/або екземи у батьків асоціювався з тяжким atopічним фенотипом [23]. Аналогічним чином, у дослідженні PASTURE статус батьківської алергії був сильно пов'язаний із раннім стійким фенотипом, учасники з обома батьками, які мали алергію в анамнезі, мали майже в 6 разів більший ризик ранньої стійкої форми АД, ніж ті, у кого немає сімейної історії. MeDALL виявило фенотип дітей із сімейною історією алергії, у яких у ранньому дитинстві розвивається полісенсibiлізація та мультиморбідність [24], тоді як у когорті MAS сильний atopічний сімейний анамнез (який визначається як два або більше atopічних члена сім'ї) був важливим предиктором поганого прогнозу [25]. Показано, що анамнез батьків має специфічний для статі вплив на ризик алергії та БА [26]. У нашому дослідженні ризику розвитку респіраторної алергічної патології в групі хворих залежно від наявності обтяженого сімейного анамнезу не було продемонстровано, але, можливо, це пов'язано з розміром групи. Окрім того, наявність інших коморбідних станів, не пов'язаних з алергією, може впливати на розвиток БА у дітей [27].

Пацієнти з більш тяжкою формою АД мають мультиморбідність і більш стійке захворювання. У когорті MAS найсильніший фактор ризику поганого прогнозу раннього розвитку АД — тяжкість захворювання [25]. У дослідженні PASTURE діти з раннім стійким фенотипом мали більший ступінь тяжкості АД [2].

У когорті BAMSE (шведська аббревіатура для Children, Allergy, Milieu, Stockholm, Epidemiology) більше учасників з середньою та тяжкою формою АД мали більш стійке захворювання та більшу поширеність АР і БА, ніж учасники з легким АД, у той час як у вищезгаданій італійській когорті [28], у якій пацієнти з АД спостерігались в середньому 16,9 року, тяжкість АД була суттєво пов'язана з появою БА. Ризик виникнення БА зростає удвічі у пацієнтів з середньотяжким АД порівняно з легкою формою АД та в 4 рази у пацієнтів з тяжкою формою АД проти середньої тяжкості. Подібні результати повідомляються в проспективних і ретроспективних когортних дослідженнях пацієнтів з тяжкою формою АД. У даному дослідженні наявність тяжкої форми АД була пов'язана з високим ризиком розвитку супутньої респіраторної алергії у дітей.

Висновки

Наші результати показали, що діти з тяжким фенотипом АД мають ризик розвитку респіраторної алергії. Окрім того, діти, у яких симптоми АД розвиваються до 2 років, пов'язані із тяжкою формою АД. Також діти, які мають обтяжений сімейний анамнез, мають високий ризик розвитку тяжкого фенотипу АД. Такі хворі повинні бути фокус-групою для профілактики алергії дихальних шляхів та тяжких atopічних захворювань.

Хоча немає відомих факторів, які остаточно передбачали б ризик прогресування захворювання для кож-

ного з відомих фенотипів АД, розуміння характеристик цих груп пацієнтів та подальшого прогресування в них atopічних захворювань може допомогти клініцистам на ранньому етапі визначити необхідність подальшого ретельного спостереження за потенційним розвитком супутніх захворювань та/або направлення до фахівця для оцінки та подальшого спостереження.

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

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Наукове дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Особливості клінічного перебігу та лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням» (№ 0120U100804).

Список літератури

1. Irvine A.D., Mina-Osorio P. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner's guide. *Br. J. Dermatol.* 2019 Nov. 181(5). 895-906. doi: 10.1111/bjd.17766. Epub 2019 May 15. PMID: 30758843; PMCID: PMC6899789.
2. Roduit C., Frei R., Depner M. et al. Phenotypes of Atopic Dermatitis Depending on the Timing of Onset and Progression in Childhood. *JAMA Pediatr.* 2017. 171(7). 655-662. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0556.
3. Greer F.R., Sicherer S.H., Burks A.W.; Committee on Nutrition; Section on Allergy and Immunology. The Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Hydrolyzed Formulas, and Timing of Introduction of Allergenic Complementary Foods. *Pediatrics.* 2019 Apr. 143(4). E20190281. doi: 10.1542/peds.2019-0281. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30886111.
4. Greer F.R., Sicherer S.H., Burks A.W.; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008. 121(1). 183-191.
5. Kramer M.S., Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. 8. CD003517.
6. Kajosaari M., Saarinen U.M. Prophylaxis of atopic disease by six months' total solid food elimination. Evaluation of 135 exclusively breast-fed infants of atopic families. *Acta Paediatr. Scand.* 1983. 72(3). 411-414.
7. Kramer M.S., Matush L., Vanilovich I. et al.; Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) Study Group. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ.* 2007. 335(7624). 815.
8. Oddy W.H., Holt P.G., Sly P.D. et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ.* 1999. 319(7213). 815-819.
9. Dogaru C.M., Nyffenegger D., Pescatore A.M., Spycher B.D., Kuehni C.E. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2014. 179(10). 1153-1167.
10. Lodge C.J., Tan D.J., Lau M.X. et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015. 104(467). 38-53.

11. Williams H.C., Burney P.G., Hay R.J., Archer C.B., Shipley M.J., Hunter J.J., Bingham E.A., Finlay A.Y., Pembroke A.C., Graham-Brown R.A. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 1994 Sep. 131(3). 383-96.
12. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1993. 186(1). 23-31. doi: 10.1159/000247298.
13. Abuabara K., Hoffstad O., Troxel A.B. et al. Patterns and predictors of atopic dermatitis disease control past childhood: an observational cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. 141. 778-80.
14. Bieber T., D'Erme A.M., Akdis C.A. et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. 139(4). S58-64.
15. Somanunt S., Chinratanapisit S., Pacharn P. et al. The natural history of atopic dermatitis and its association with atopic march. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2017. 35. 137-43.
16. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates. N. Engl. J. Med.* 1995. 332. 133-8.
17. Wan J., Mitra N., Hoffstad O.J. et al. Variations in risk of asthma and seasonal allergies between early- and late-onset pediatric atopic dermatitis: a cohort study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017. 77. 634-40.
18. Mortz C.G., Andersen K.E., Dellgren C. et al. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy.* 2015. 70. 836-45.
19. Pinart M., Benet M., Annesi-Maesano I. et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2014. 2. 131-40.
20. Grabenhenrich L.B., Keil T., Reich A. et al. Prediction and prevention of allergic rhinitis: a birth cohort study of 20 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. 136. 932-40.
21. Bousquet J., Anto J.M., Wickman M. et al. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or reoccurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis. *Allergy.* 2015. 70. 1062-78.
22. Grabenhenrich L.B., Gough H., Reich A. et al. Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: a German birth cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. 133. 979-88.
23. Herr M., Just J., Nikasinovic L. et al. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J. Allergy Immunol.* 2012. 130. 389-96.
24. Bousquet J., Anto J.M., Akdis M. et al. Paving the way of systems biology and precision medicine in allergic diseases: the MeDALL success story: Mechanisms of the Development of ALLergy; EU FP7-CP-IP; project no: 261357; 2010-2015. *Allergy.* 2016. 71. 1513-25.
25. Illi S., von Mutius E., Lau S. et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. 113. 925-31.
26. Vaughn A.R., Sivamani R.K., Lio P.A., Shi V.Y. Paternal vs. maternal factors in childhood atopic dermatitis. *Dermatitis.* 2017. 28. 241-5.
27. Kupkina A.V., Volosovets O.P., Kryvopustov S.P., Prokhorova M.P., Mozyrska O.V. The impact of overweight and obesity on the quality of life in children with bronchial asthma. *Wiad. Lek.* 2020. 73(6). 1140-1144. PMID: 32723941.
28. Ricci G., Patrizi A., Baldi E. et al. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006. 55. 765-71.

Отримано/Received 27.04.2021

Рецензовано/Revised 11.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 17.05.2021 ■

Information about authors

Volosovets O., MD, PhD, Professor, Head of Pediatrics department 2, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: volosovets@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>
 Kryvopustov S., MD, PhD, Professor at Pediatrics department 2, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergii.kryvopustov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>
 Mozyrska O., Associate Professor at Pediatrics department 2, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: elenmoz85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

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.

O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov, O.V. Mozyrska
 Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Atopic dermatitis: clinical phenotypes, persistence and comorbidity

Abstract. Background. Atopic dermatitis is the most common skin disease among children. Its natural history is heterogeneous with a difference in age of manifestation, localization of lesions, severity, sensitization profiles, presence of comorbid atopic conditions, and longitudinal trajectories of disease progression. The study aimed to assess the impact of factors such as the onset of the disease, atopic family history, presence of concomitant allergic pathology, duration of breastfeeding on the course of the disease and the development of respiratory allergies, and the impact of environmental factors that aggravate the disease. **Materials and methods.** Children with atopic dermatitis (n = 88) were included in the study from September 2020 to April 2021 in Kyiv, Ukraine. Symptoms of respiratory allergy in the history of patients have been documented as comorbidity. **Results.** Total of 88 patients at the time of examination presented with manifestations of atopic dermatitis in the form of a rash, dry skin, scaling, itching, lichenization. The disease severity was significantly related to the age of onset: children with early phenotype had more severe disease (OR = 16.261; 2.056–127.911). There was no statistically significant association of early

phenotype of atopic dermatitis with the development of concomitant allergic diseases (OR = 1.813; 0.415–7.916). A severe course was observed in the group of children with atopic family history (OR = 2.750; 1.123–6.735). Children with severe atopic dermatitis had a high risk of concomitant respiratory allergy (OR = 5.604; 1.863–16.863). The duration of breastfeeding did not impact the severity of atopic dermatitis (OR = 0.778; 0.119–5.100) and the risk of concomitant atopic diseases (OR = 1.417; 0.444–4.521). The course of atopic dermatitis was influenced by seasonality in 76 children (86.4 %): the condition of the skin deteriorated in the winter. Contact with the animal was associated with exacerbation of atopic dermatitis in 4 (4.5 %) children, food ingestion — in 20 children (25 %), pollen trees and grasses caused exacerbation in 5 children (5.7 %). **Conclusions.** Children with a severe phenotype of atopic dermatitis are at risk of developing respiratory allergies. Patients with atopic dermatitis who develop symptoms at the age of under 2 years, as well as those with an atopic family history, are at high risk of developing a severe disease phenotype.

Keywords: atopic dermatitis; phenotype; children

Проблеми якості життя дітей з ювенільним ідіопатичним артритом та асоційованим із ним увеїтом (огляд літератури та власні дослідження)

Резюме. Актуальність. Проблема якості життя (ЯЖ) є актуальною в сучасному світі, особливо для пацієнтів із хронічними захворюваннями, зокрема з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) та підтипом ЮІА, асоційованого з увеїтом (ЮІА-у). **Мета:** провести огляд літератури щодо ЯЖ дітей з ЮІА та ЮІА-у з аналізом сучасних інструментів, можливості їх використання у дітей та оцінити показники ЯЖ дітей із ЮІА, які перебували в умовах спеціалізованого стаціонару. **Матеріали та методи.** Пошук наукових праць проводився у базах PubMed, Medline та Google за ключовими словами: ЮІА, ревматоїдний артрит, увеїт, ЮІА-у, артрит з увеїтом, ЯЖ, ЯЖ у дітей. Критерії включення: термін публікації після 2010 року, використання анкет для оцінки ЯЖ, вибірка пацієнтів більше ніж 30 осіб. Аналізувалися тип інструменту для оцінки ЯЖ, характер вибірки та показники ЯЖ пацієнтів. На базі ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» обстежено 41 дитину з ЮІА (22 з поліартикулярним, 19 з олігоартикулярним варіантами), 25 дівчат та 16 хлопців віком 3–17 років із тривалістю хвороби $40,2 \pm 6,2$ місяця. Метотрексат отримували 36 осіб, сульфасалазин — 5. Активність хвороби оцінювалася за шкалою Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS27), а функціональний стан — за Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). Для оцінки ЯЖ використано валидизований для України опитувальник Pediatric Quality of Life Inventory™. **Результати.** Проаналізовано 73 закордонні наукові праці за 2011–2021 рр., серед них 11 повністю присвячені питанню оцінки ЯЖ дітей з ЮІА-у, а 62 частково висвітлюють цю тематику в дітей і дорослих з артритом. В Україні питання обговорюються недостатньо (6 статей про визначення ЯЖ дітей), залишаються невизначеними фактори щодо її погіршення. Встановлено, що рівень активності за JADAS27 у дітей в підгрупах як із полі-, так і з олігоартикулярним варіантами, був високим ($11,20 \pm 7,04$ бала та $8,9 \pm 4,2$ бала), а функціональний стан (за CHAQ) — $0,19 \pm 0,17$ бала. У дітей із ЮІА показники ЯЖ знижені, особливо за шкалами емоційного та шкільного функціонування, та тісно корелюють з активністю хвороби ($r = 0,784$; $p < 0,05$). **Висновки.** Згідно з аналізом проведених досліджень, мінімізація активності хвороби не супроводжується оптимізацією показників ЯЖ, які залишаються зниженими. Останніми роками ситуація з оцінкою ЯЖ у вітчизняній медицині покращується, активно впроваджуються відповідні опитувальники. Проте неоднозначність результатів у світовій медицині та наявність незначного числа праць на таку тематику визначають актуальність проблеми ЯЖ дітей з ЮІА в Україні.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит; увеїт; якість життя; оцінка якості життя

Вступ

Всесвітня організація охорони здоров'я визначає якість життя (ЯЖ) як прийняття свого життєвого становища у кожному індивідуальному випадку, зважаючи на контекст культури та цінностей у нерозривному зв'язку з власними цілями, очікуваннями, стандартами

та переконаннями. Розглядаючи питання ЯЖ у дитячому віці, виділяють такі аспекти: сприйняття дитиною себе та оточуючого світу, ставлення дитини до хвороби та лікування, поява супутніх проблем у сім'ї при прогресуванні хвороби, стан «оптимального здоров'я» з позиції дитини та її сім'ї [13].

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — захворювання дитячого віку, що виникає до 16 років та характеризується не тільки певною картиною ураження суглобів, але й формуванням коморбідних станів організму дитини, серед яких найчастіше (15 % серед інших супутніх патологій) реєструються ураження зору — увеїти [59]. ЮІА досить поширена патологія, її частота в популяції коливається від 20–90 до 400 хворих на 100 000 дітей [1, 2, 58]. Поширеність її в Україні становить 0,37 на 1000 дітей віком до 17 років, а останніми роками відзначається тенденція до зростання показника [2].

Сучасна класифікація від Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO 2014) виділяє 6 підтипів хвороби, серед яких особливої уваги потребує артрит, асоційований з ураженням органа зору [57]. Протягом тривалого часу вивчення ЮІА у дітей не тільки змінювало уявлення про саму хворобу, її класифікацію, але й поглиблювало знання щодо коморбідних уражень організму. Найбільш активно дослідження артриту у дітей починається у сорокових роках ХХ століття і в перших працях ураження очей трактується як «типова супутня проблема» [3].

На сьогодні поширеність увеїту серед дітей з ЮІА варіює від 10 до 30 % [4]. Згідно з даними за 2014–2018 рр., у відділенні ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (ДУ «ІОЗДП НАМН України») увеїт діагностований у 17,36 % хворих з ЮІА, що відповідає загальновідомій середньостатистичній інформації щодо поширення ураження органа зору при ЮІА у дітей популяції Європи [5, 56].

Проте, незважаючи на значний розвиток медицини, цей стан залишається небезпечним через складність діагностики та віддалені необоротні наслідки — значну втрату зору. Безсимптомний перебіг, складність діагностичного процесу, низька ефективність терапії найчастіше призводять до появи таких ускладнень, як катаракта, глаукома, зниження зору та сліпота. Зокрема сліпота як наслідок увеїту розвивається у 4–6 % хворих [6]. До того ж навіть незначне зниження рівня зору може негативно впливати на ЯЖ пацієнтів з ЮІА.

Небезпечним періодом виникнення увеїту при ЮІА є перші 4–5 місяців після маніфестації захворювання, коли явища увеїту виникають майже у 50 % дітей, однак відзначено його маніфестацію навіть через 4–5 років після початку захворювання [7]. Зважаючи на це, у сучасних вітчизняних та міжнародних рекомендаціях наголошено на необхідності консультації дітей офтальмологом одразу після встановлення діагнозу ЮІА та в подальшому що три місяці. Особливої уваги потребують пацієнти з факторами підвищеного ризику розвитку увеїту, а саме: ранній вік початку захворювання (до 6 років), жіноча стать, АНА-позитивний статус, наявність гена HLA-B27, олігоартрит або ентезит-асоційований артрит [8–10].

Через бажання покращити результати спостереження пацієнтів із ЮІА постійно проводилися дослідження з метою віднайти нові схеми діагностики та лікування, відповісти на питання щодо тривалості терапії. Всі ці фактори сприяли тому, що в 2009 році вперше у ревматології було застосовано принцип «Treat

to Target», який існував для інших хронічних захворювань і завдяки якому продемонстровано добрі показники [37]. На разі менеджмент ЮІА продовжує керуватися стратегією «Treat to Target», що не тільки висвітлює питання медикаментозної терапії пацієнтів, але і ставить за мету досягнення стійкої ремісії або, як альтернатива, збереження мінімальної активності хвороби. Виконання всіх пунктів стратегії передбачає розвиток і зростання дитини, забезпечення оптимальних параметрів ЯЖ, що в подальшому визначає їх соціальний статус [11, 12].

Мета дослідження: провести огляд джерел інформації щодо оцінки показників якості життя дітей з ювенільним ідіопатичним артритом та асоційованим з увеїтом (ЮІА-у), проаналізувати сучасні інструменти для аналізу цих показників та можливість їх використання у дітей, здійснити попередню оцінку показників якості життя дітей із ЮІА, які перебували в умовах спеціалізованого стаціонару в 2020–2021 рр.

Матеріали та методи

Для аналізу були використані наукові праці, що містять результати досліджень показників якості життя: 1) у дітей загалом; 2) у дітей з ЮІА; 3) у дітей з ураженням органа зору; 4) у дітей з ЮІА, асоційованим з увеїтом; 5) у дорослих із встановленим діагнозом ЮІА в дитинстві; 6) у дорослих з ураженням органа зору.

Пошук джерел відбувся у базах PubMed, Medline та Google за ключовими словами: ювенільний ідіопатичний артрит, ревматоїдний артрит, увеїт, ювенільний ідіопатичний артрит з увеїтом, артрит з увеїтом, ЯЖ, ЯЖ у дітей. Критеріями включення наукових робіт у дослідження були: термін оприлюднення роботи після 2010 року, використання у роботі анкет для оцінки ЯЖ, вибірка пацієнтів більше ніж 30 осіб (через невелику кількість досліджень на таку тематику загалом було обране мінімальне число пацієнтів для включення дослідження в огляд). Отримані в результаті пошуку роботи підлягали ретельному аналізу на відповідність критеріям включення та якості дослідження, а також повноти визначення проблеми, що досліджували. Аналізувалася така інформація: тип інструменту для оцінки якості життя, характер вибірки пацієнтів (вік, стать, діагноз), показники якості життя пацієнтів.

Сучасні засоби оцінки якості життя більше за все охоплюють доросле населення (WHOQOL, SF-36, General Health Rating Index, Quality of Well Being Scale та ін.), для дитячого віку адаптованих опитувальників небагато [60]. Крім того потрібно розрізняти сучасні опитувальники за своїм призначенням, а саме: для оцінки рівня здоров'я; для оцінки якості життя; для оцінки якості життя, пов'язаного з рівнем здоров'я.

Результати та обговорення

Для аналізу показників якості життя проведено запит у базі PubMed. Результати пошуку показали, що публікацій, присвячених темі якості життя, сьогодні нараховується понад 400 000 (рис. 1). Якщо аналізувати питання якості життя у дітей, то їх кількість зменшу-

ється, проте лишається досить значною — більше ніж 50 000.

Ця проблема набула популярності починаючи з кінця XX століття, але термін «якість життя» з розвитком людства поступово змінювався. Так, у 1920 році вперше було запроваджено це поняття, що визначалося як явище соціально-економічного порядку, яке відбиває стан рівня життя населення та окремих його прошарків у масштабі конкретної держави. На початку XX століття спеціалісти не приділяли уваги суб'єктивним потребам індивіда, адже не було розуміння комплексності поняття здоров'я людини в цілому.

Із модифікацією суті терміна «здоров'я» змінювалося також і поняття якості життя. Поступово вислів Гіппократа «лікувати хворого, а не хворобу» набуває нового змісту. Крім того, термін ЯЖ починає використовуватись у медичній сфері. Одне з перших офіційних згадувань терміна відбулося в 1966 році J.R. Elkington у журналі *Medicine and Quality of Life*, а перші спроби дати чітке визначення — у 1977 році Sharon Wood-Dauphinee у *Medical Subject Headings of the US* [14].

Зі зміною пріоритетів у медицині спеціалісти зрозуміли, що когорта дітей із хронічними захворюваннями становить особливу її частину, в якій необхідно орієнтуватись не тільки на об'єктивні прояви хвороби, але й на ЯЖ, пов'язану зі здоров'ям [15]. Не викликає сумніву факт, що ЯЖ дітей із хронічними захворюваннями нижче, ніж дітей без них, проте не визначено, яка з хронічних хвороб найбільше впливає на показники якості життя і на які саме, тому для кожної нозології вивчаються окремі шкали якості життя для розробки подальших дій щодо покращення ситуації [16].

У ревматології стан проблеми не відрізняється від загальних тенденцій. Так, за останні 30 років відбулися значні зміни поглядів на лікування ЮІА: від думки щодо необхідності збереження мінімальних функціональних можливостей до створення стратегії «Treat to Target» для цієї нозології та включення до неї пунктів щодо збереження й підвищення якості життя пацієнтів [11]. Проблема якості життя пацієнтів з ЮІА активно досліджувалась і раніше, проте не була суттєвим пунктом на етапах спостереження таких хворих. Одна з перших статей, присвячена цьому питанню, вийшла у 1993 році, але вона не стільки оцінювала ЯЖ, скільки надавала загальні рекомендації щодо підвищення рівня життя, адже інших можливостей (наприклад, медика-

ментозною терапією) впливати на комфорт пацієнтів медицина тоді не мала [24]. На підтвердження нової тенденції зацікавленості якістю життя почали розроблятися перші інструменти (опитувальники, шкали) для цієї мети: Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire (JAQQ), Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), Child Health Questionnaire (CHQ) та Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) [25–27]. Слід зазначити, що серед розроблених інструментів JAQQ для дітей віком від 2 до 18 років був найдовшим (74 питання) та потребував багато часу на відповіді, хоча його ефективність була доведена. Інструменти CHAQ та CHQ оцінюють не ЯЖ, а рівень здоров'я та функціональних можливостей, що, безумовно, є важливим пунктом у менеджменті хворих, проте не дає повної картини загального стану пацієнта.

Серія опитувальників PedsQL у середньому має 18–23 питання, підходить для віку від 2 до 18 років і комплексно характеризує ЯЖ пацієнтів дитячого віку. Отже, цей опитувальник, розроблений у 1998 році, є одним з універсальних засобів оцінки якості життя та для активного використання на практиці [61].

Відповідно до запитів (quality of life, uveitis, juvenile idiopathic arthritis) у базі PubMed проаналізовано 73 наукові праці за 2011–2021 роки, серед них 11 повністю присвячені питанню оцінки якості життя дітей з ЮІА, асоційованого з увеїтом, а 62 частково висвітлюють таку тематику, як у дорослих, так і у дітей з артритами. Ці джерела закордонного походження, а у вітчизняній медицині питання висвітлені недостатньо (6 статей, жодна з яких не присвячена визначенню якості життя дітей з ЮІА, асоційованим з увеїтом) [5, 6, 17–20]).

Проблема оцінки якості життя у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом останнім часом набуває все більшої поширеності, про це свідчить наявність досліджень щодо впровадження нових інструментів з оцінки якості життя у дітей [21, 22] та використання вже валідизованих опитувальників у ревматологічних пацієнтів [15, 23].

Інформаційні джерела за 2011–2021 рр., що містять результати оцінки якості життя дітей з ЮІА, описують також методики оцінки з використанням таких інструментів: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Rheumatology Module 3.0, Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire (JAQQ), Paediatric Rheumatology Quality of Life Scale (PRQL), Childhood Arthritis Health Profile (CAHP), KIDSCREEN-52, EuroQol five-dimensional youth questionnaire (EQ-5D-Y), Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). Зважаючи на період, за який аналізувалися статті, більшість із них містила або інформацію з культурної адаптації валідизованих опитувальників, або подавала огляд проблеми оцінки якості життя. Але всі автори відзначають суттєве зниження показників якості життя у дітей з ЮІА [28–32].

Такі інструменти відрізняються між собою кількістю питань і, як наслідок, необхідним часом для заповнення, розділами самої анкети. Деякі дослідження проводилися для порівняння сучасних інструментів

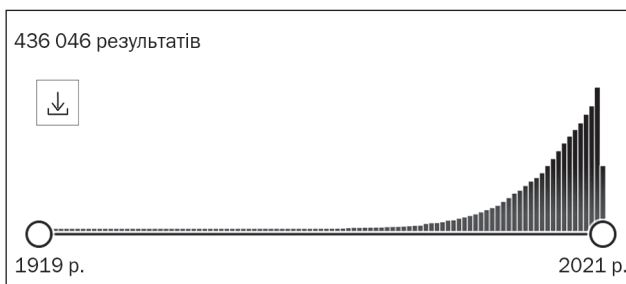


Рисунок 1. Діаграма публікацій щодо оцінки якості життя у популяції загалом

на предмет їх інформативності та здатності висвітлити проблему якості життя у дітей з ЮІА [28]. D. Scott та співавт. у процесі порівнянні EQ-5D-Y, JAMAR та PedsQL Rheumatology Module з'ясували, що шкали, які містять дані про фізичний стан пацієнта, мають приблизно однакові результати, однак результати про психологічний стан дітей відрізнялися, що пояснювалося різним формулюванням питань та назвами шкал [28]. Наприклад, у шкалі JAMAR за показником тривожності не продемонстровано належних результатів, тоді як у EQ-5D-Y та PedsQL він був зниженим до середніх значень [28].

Особливо актуальним виявилось використання інструменту PedsQL (як загальної, так і ревматологічної анкети) у разі визначення показників якості життя та їх зв'язку з болем, активністю хвороби, емоційними відхиленнями у пацієнтів з ЮІА [33, 34]. Aviel Y. Butbul та співавт. [34] у дослідженні від 2011 року довели, що висока активність хвороби та рівень болю у пацієнтів пов'язані зі зниженням якості життя, сну та збільшенням втомлюваності. Хоча авторам не вдалося встановити, що є першочерговим у серії таких розладів, проте вони підозрюють, що ці порушення взаємопов'язані та створюють порочне коло. Це перше дослідження з оцінки сну у дітей з ЮІА, але питанню якості життя приділено недостатньо уваги, не розглянуто окремі порушення за шкалами опитувальника [34].

Питання втомлюваності та виснаження не втрачають своєї актуальності й досліджувались інструментом PedsQL (окремо розроблений інструмент для визначення рівня втоми) ще раз у 2013 році, автори повторно довели кореляцію показників якості життя із втомою, з активністю хвороби та функціональним станом пацієнта [35]. Спроби пов'язати емоційні труднощі пацієнтів з якістю життя та наявністю хвороби також мали певні результати. Проте знову акцент у дослідженні D. Stevanović 2013 року зроблений на розладах емоційного спектра, а анкета PedsQL загального профілю використовується як допоміжний засіб і не надає детальної інформації, окрім констатації факту зниження якості життя [33]. Оцінку якості життя у розрізі рівня втоми та розладів сну повторно здійснено у 2019 році в дослідженні E. Tarakçı та співавт. [36]. Автори проводили оцінку ступеня втоми з використанням інструменту PedsQL, якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index), із зіставленням проявів хвороби (CHAQ та JADAS). Отримані результати в черговий раз підтвердили зв'язок між активністю хвороби, наявністю болю та, як наслідок, зниженням та погіршенням сну. Автори пропонують розглядати покращення показників сну та зниження втоми як одну з майбутніх цілей стратегії «Treat to Target» [36].

У тайландському дослідженні, яке мало за мету оцінку якості життя, пов'язану зі здоров'ям дітей з ЮІА, автори відзначають, що отримані результати збігаються із загальновідомими щодо зниження якості життя таких дітей. Також збігаються дані щодо оцінки результатів шкали фізичного функціонування, через що автори рекомендували належним чи-

ном відслідковувати ЯЖ дітей з ЮІА за допомогою PedsQL загального профілю та звертати особливу увагу на пацієнтів із субоптимальним показником якості життя [32].

Розглядаючи проблему якості життя у пацієнтів з ЮІА-у за останнє десятиріччя, можна відзначити тенденцію до збільшення зацікавленості світової медичної спільноти цим питанням, що підтверджує діаграма робіт, наведена PubMed (рис. 2).

У дослідженнях, які оцінювали ЯЖ пацієнтів із неінфекційними увеїтами та з ЮІА-у, використовувалися не тільки загальні опитувальники, але й специфічні інструменти, адже існує певна специфіка захворювання очей. Найчастіше були використані такі анкети: Effects of Youngsters' Eyesight on Quality of Life (EYE-Q), National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), LV-Prasad Questionnaire, the Children's Visual Function Questionnaire, Vision Core module 1 [38–54]. Серед них NEI VFQ-25 та Vision Core module 1 призначені для визначення впливу патології зору на життя дорослих пацієнтів [38, 40]. У цих дослідженнях значну увагу приділяли саме увеїту, а роль захворювань, при яких розвивається увеїт, була розкрита недостатньо. Крім того, зважаючи на специфіку дорослого населення, оцінювалася не тільки ЯЖ (результати демонстрували зниження порівняно зі здоровою популяцією), але й вплив на економічні показники (наявність працевлаштування, причини втрати робочого місця, період непрацездатності та інше). У дорослих були продемонстровані такі кореляції: активність хвороби не мала зв'язку з якістю життя, натомість хронічний перебіг через загострення та необхідність проведення системної терапії прямо корелював з результатами оцінки якості життя. При детальному аналізі результатів виявилось, що окремі пункти опитувальника все ж показали вищий (тобто кращий) результат у хворих із хронічним перебігом. На думку авторів, така ситуація може існувати через адаптацію цієї когорти пацієнтів до самого захворювання [38].

Дані щодо впливу системної терапії досить неоднозначні, тому що в одному дослідженні вказується на кращу ЯЖ хворих з увеїтом, які перебувають на

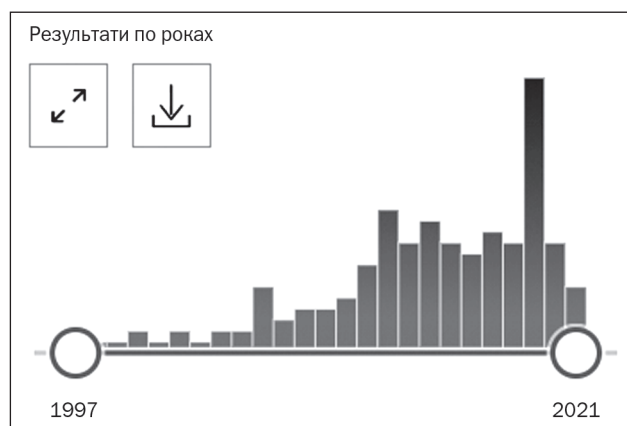


Рисунок 2. Діаграма публікацій щодо оцінки якості життя пацієнтів із ЮІА, асоційованим з увеїтом

системній терапії, завдяки можливості контролювати перебіг, а в іншому — на гірші показники через часті тяжкі загострення, що потребують системних ліків, а також їх побічну дію [38, 43, 46].

У дослідженні L. Hoeksema, L.I. Los визначали ЯЖ дорослих пацієнтів із неактивним HLA-B27-асоційованим увеїтом. Автори відзначають, що увеїт та позитивний HLA-B27 не впливають на рівень життя пацієнтів, проте розвиток супутніх системних захворювань значно знижує показники [45]. Незважаючи на висновки деяких досліджень про неінформативність анкетування загальними опитувальниками щодо якості життя, дослідження C. Fabiani, A. Vitale та співавт. довели, що використання вищезазначених опитувальників є ефективним у визначенні рівня ЯЖ хворих з увеїтами та демонструє зниження її рівня, зокрема і за субшкалами фізичного та ментального здоров'я [46].

Хронічний тривалий перебіг ЮІА та ЮІА-у був визначальним для проведення дослідження A.J.W. Haasnoot та співавт., яке вперше оцінювало ЯЖ дорослих пацієнтів з ЮІА та ЮІА-у, тобто у дослідження були включені дорослі пацієнти, яким діагноз ЮІА встановлено згідно з критеріями ILAR до 16-річного віку. Саме ця робота є однією з тих, в якій зазначено, що різниці в ЯЖ хворих з ЮІА та ЮІА-у, згідно з показниками загальних опитувальників, не існує. Але при обговоренні автори підкреслюють, що така ситуація, імовірно, склалася через те, що пацієнти були опитані дистанційно, не перебуваючи у відділенні, що означає невисоку активність захворювання та мінімальні скарги. Особливий акцент автори зробили на негативному впливі системної терапії на ЯЖ пацієнтів та запропонували проведення подальших досліджень у цьому напрямку з опитуванням пацієнтів під час перебування в клініці [47].

Роботи, що оцінюють ЯЖ дітей з ЮІА-у, нечисленні через брак адекватних інструментів оцінки з урахуванням віку пацієнтів. Більшість авторів усвідомлюють, що специфіка комунікації з дітьми та їх уявлення про своє життя накладає обмеження на отримання вірогідних результатів оцінки ЯЖ, і це може бути причиною значних розбіжностей у результатах досліджень. В австрійському дослідженні на тему ЯЖ підлітків із неінфекційним увеїтом дослідники використали не поширені опитувальники, а власні загальні інструменти для оцінки якості життя (Inventory for Assessing the Quality of Life in Children and Adolescents, Children's Quality of Life Questionnaire). Автори опитували підлітків у період ремісії хвороби (об'єктивно активність також була низькою) і виявили, що, незважаючи на об'єктивний сприятливий стан пацієнтів, їх ЯЖ була значно нижче на порівняно зі здоровою популяцією та корелювала з віком підлітків, тривалістю хвороби, типом ураження очей. У дослідження не були включені пацієнти з системними захворюваннями, тоді як автори зазначають, що такі пацієнти, очевидно, будуть мати знижену ЯЖ і потребуватимуть іншої оцінки [39].

У літературному огляді оцінки ЯЖ від Sheila T. Angeles-Han [44] детально висвітлюються

можливі варіанти оцінки та стисло узагальнюються результати різних досліджень. Автор окремо розглядає ЯЖ, пов'язану із зором, та зорову функцію при різних захворюваннях у дітей та дорослих, але що незвично для цього огляду, так це виділення в окремий розділ оцінки ЯЖ при увеїті та увеїті при системних захворюваннях. Згідно з інформацією від автора, існує тільки один увеїт-специфічний опитувальник ЯЖ, який розроблено та валідизовано у 2011 році Sheila T. Angeles-Han, — Effects of Youngsters' Eyesight on Quality of Life (EYE-Q). Інші мають низку недоліків (не адаптовані для деяких країн, обмежений вік учасників, недостатньо уваги приділяється ЯЖ, довгий час заповнення та ін.) [44, 55].

При перших кроках на шляху розробки та впровадження опитувальника EYE-Q автори порівнювали та корелювали результати з PedsQL. Дослідники встановили, що існує прямо пропорційний зв'язок середньої сили між показниками PedsQL та EYE-Q, хоча окремо результати PedsQL недостатньо інформативні щодо ЯЖ, пов'язаної із зором. ЯЖ за EYE-Q корелювала з гостротою зору та іншими функціями очей [55]. Зв'язок специфічного та загального опитувальників у подальшому підтверджувався в інших дослідженнях, також зазначено необхідність комплексного підходу до оцінки ЯЖ у дитячому віці та, зокрема, рекомендовано спиратися на результати при визначенні подальшої тактики лікування [41, 51].

Одна з останніх робіт щодо оцінки ЯЖ у дітей з ЮІА-у використовує новий опитувальник JAMAR. На жаль, за даними дослідження, цей комплексний опитувальник не є специфічним для дітей з ЮІА-у, адже не було виявлено різниці ЯЖ дітей з ЮІА та ЮІА-у, хоча самі автори відзначають, що, можливо, такі результати було отримано через малу вибірку пацієнтів та неоднорідну групу. Це потребує проведення подальших досліджень із використанням анкет з оцінки ЯЖ [53].

Аналізуючи це питання у вітчизняній літературі, ми виявили, що за 2015 та 2020 роки в Україні були валідизовані такі анкети з оцінки якості життя: Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scale 4.0 (PedsQL), Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) та Juvenile Arthritis Biopsychosocial and Clinical Questionnaire (JAB-Q).

Інструменти JAMAR та JAB-Q є досить новими опитувальниками та поки недоступні для загального використання. Більше того, вони потребують багато часу для заповнення, що може знижувати вірогідність їх використання на практиці з боку як пацієнтів, так і лікарів. PedsQL загального профілю використовувалася і у здорових дітей, і в дітей з ЮІА (проте кількість пацієнтів була невеликою — 29). Такий стан питання у вітчизняній медицині потребує подальшого та детального дослідження якості життя дітей з ЮІА та з ЮІА, асоційованим з увеїтом.

Зважаючи на неоднозначність проведених досліджень щодо оцінки ЯЖ у дітей з ЮІА-у, розпочато дослідження щодо цієї теми на базі ДУ «ІОЗДП НАМН України». Обстежено 41 дитину з ЮІА (22 з поліар-

татів у світовій медицині та наявність тільки 6 праць на цю тематику в Україні (присвячених ЯЖ при ЮІА, проте не ЮІА-у) робить актуальною розробку цієї проблеми.

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

Список літератури

- Ошлянська О.А. Особливості сучасного перебігу ювенільних артритів у дітей. *Перинатологія і педіатрія*. 2019. № 1. С. 42-51.
- Джус М.Б. Клініко-патогенетичне обґрунтування ведення хворих на ювенільний ревматоїдний артрит від підліткового до дорослого віку: дис... докт. мед. наук: спец. 14.10.12 «Ревматологія». Київ, 2019. 429 с.
- Hobbs H.E. Ocular defects of Still's disease. *Proc. R. Soc. Med.* 1949. 42(9). 755.
- Ethan S., Ramanan A.V. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clinical Immunology*. 2019. 211. 87-124. doi: 10.1016/j.clim.2019.108322.
- Шевченко Н.С., Богмат Л.Ф., Дем'яненко М.В. та ін. Ураження органа зору як коморбідний стан при ювенільному ідіопатичному артриті. *Український ревматологічний журнал*. 2020. № 79(1). С. 70-75.
- Кондратюк В.Є., Сидорова М.В., Івашківський О.І. та ін. Клініко-імунологічні особливості увеїту при ревматичних захворюваннях. *Український ревматологічний журнал*. 2014. № 56. С. 45-50.
- Heiligenhaus A., Minden K., Föll D., Pleyer U. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2015. 112. 92-100. doi: 10.3238/arztebl.2015.0092.
- Наказ МОЗ України від 22.10.2012 р. № 832 «Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит».
- Angeles-Han S.T., Ringold S., Beukelman T. et al. American College of Rheumatology. Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019. 71(6). 703-716. doi: 10.1002/acr.23871.
- Van Straalen J.W., Giancane G., Amazrhar Y. et al. Predicting the individual risk of uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis: an international multicenter cohort study. *PReS 2020 e-Congress — Abstract book*. 2020. 70.
- Ravelli A., Consolaro A., Horneff G. et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018. 77(6). 819-828. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213030.
- Schoemaker C.G., Swart J.F., Wulffraat N.M. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: what is the optimal target definition to reach all goals? *Pediatric Rheumatology*. 2020. 18. 34. doi: 10.1186/s12969-020-00428-7.
- Бримжанова М.Д. Качество жизни детей дошкольного возраста с врожденными пороками развития: дис... канд. мед. наук: 6D110200. Алматы, 2017. 126 с.
- Pennacchini M., Bertolaso M., Elvira M.M., De Marinis M.G. A brief history of the Quality of Life: its use in medicine and in philosophy. *Clinica Terapeutica*. 2011. 162(3). 99-e103.
- Ковальчук Т.А., Лучишин Н.Ю. Ефективність оцінки якості життя в дітей із суглобовим синдромом у практиці сімейного лікаря. *Біль. Суглоби. Хребет*. 2016. № 4(24). С. 24-28.
- Pinquart M. Health-Related Quality of Life of Young People With and Without Chronic Conditions. *J. Pediatr. Psychol.* 2020. 45(7). 780-792. doi: 10.1093/jpepsy/jsaa052.
- Бойко Я.Є. Увеїт у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит. *Український ревматологічний журнал*. 2016. № 66. С. 23-34.
- Павлюченко А.К. Ювенильный идиопатический артрит и офтальмопатии. *Клінічна педіатрія*. 2012. № 43. С. 95-98.
- Рудковська О.Д. Ідіопатичні увеїти: новий погляд на етіопатогенез і лікування. *Інтегративна антропологія*. 2018. № 31. С. 65-68.
- Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Чебышева С.Н. та ін. Увеїт, асоційований з ювенільним ідиопатичним артритом. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2019. № 64(2). С. 30-37. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-30-37>.
- Бойко Я.Є., Грицюк І.І., Консоларо А., Бовіс Ф. Впровадження української версії анкети багаточасового оцінювання стану ювенільного артрити у педіатричну ревматологічну практику. *Український ревматологічний журнал*. 2018. № 72(2). С. 32-34.
- Іванова В.Г. JAB-Q — інструмент для оцінки якості життя дітей із ювенільним ідіопатичним артритом. *Український ревматологічний журнал*. 2020. № 81. С. 81-81.
- Ковальчук Т.А. Якість життя дітей, що страждають на ювенільний ревматоїдний артрит, за результатами анкетування опитувальником CHQ. *Современная педиатрия*. 2013. № 2(50). С. 89-94.
- Takei S., Hokonohara M. Quality of life and daily management of children with rheumatic disease. *Acta Paediatr. Jpn.* 1993. № 35(5). С. 454-63. doi: 10.1111/j.1442-200x.1993.tb03090.x.
- Duffy C.M., Arsenaault L., Duffy K.N. et al. The Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire--development of a new responsive index for juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J. Rheumatol.* 1997. 24(4). 738-46. PMID: 9101511.
- Ruperto N., Ravelli A., Pistorio A. et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2001. 19(4-23). S1-9.
- Varni J.W., Seid M., Smith K.T. et al. The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis Rheum.* 2002. 46(3). 714-25. doi: 10.1002/art.10095.
- Scott D., Scott C., Jelsma J. et al. Validity and feasibility of the self-report EQ-5D-Y as a generic Health-Related Quality of Life outcome measure in children and adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis in Western Cape, South Africa. *S. Afr. J. Physiother.* 2019. 30. 75(1). 1335. doi: 10.4102/sajp.v75i1.1335.
- Mańczak M., Rutkowska-Sak L., Raciborski F. Health-related quality of life in children with juvenile idiopathic arthritis — child's and parent's point of view. *Reumatologia*. 2016. 54(5). 243-250. doi: 10.5114/reum.2016.63665.
- Tarakci E., Baydogan S.N., Kasapcopur O., Dirican A. Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the Turkish version of PedsQL 3.0 Arthritis Module: a quality-of-life measure for patients with juvenile idiopathic arthritis in Turkey. *Qual. Life Res.* 2013. 22(3). 531-6. doi: 10.1007/s11136-012-0180-0.
- Pakpour A.H., Zeidi I.M., Hashemi F., Saffari M., Burri A. Health-related quality of life in young adult patients with rheumatoid arthritis in Iran: reliability and validity of the Persian translation of the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales Young Adult Version. *Clin. Rheumatol.* 2013. 32(1). 15-22. doi: 10.1007/s10067-012-2084-3.

32. Charuvaniij S., Chaiyadech C. Health-related quality of life in children with early-stage juvenile idiopathic arthritis. *Musculoskeletal Care*. 2019. 17(2). 215-220. doi: 10.1002/msc.1393.
33. Stevanovic D., Susic G. Health-related quality of life and emotional problems in juvenile idiopathic arthritis. *Qual. Life Res*. 2013. 22(3). 607-12. doi: 10.1007/s11136-012-0172-0.
34. Butbul A.Y., Stremler R., Benseler S.M., et al. Sleep and fatigue and the relationship to pain, disease activity and quality of life in juvenile idiopathic arthritis and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011. 50(11). 2051-60. doi: 10.1093/rheumatology/ker256.
35. Ringold S., Ward T.M., Wallace C.A. Disease activity and fatigue in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013. 65(3). 391-7. doi: 10.1002/acr.21801.
36. Tarakçı E., Arman N., Barut K. et al. Fatigue and sleep in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Turk. J. Med. Sci*. 2019. 11. 49(1). 58-65. doi: 10.3906/sag-1711-167.
37. Smolen J.S. Treat to Target in Rheumatology: A Historical Account on Occasion of the 10th Anniversary. *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 2019. 45(4). 477-485. doi: 10.1016/j.rdc.2019.07.001.
38. Tan P., Koh Y.T., Wong P.Y. et al. Evaluation of the impact of uveitis on visual-related quality of life. *Ocul. Immunol. Inflamm*. 2012. 20(6). 453-9. doi: 10.3109/09273948.2012.723781.
39. Maca S.M., Amirian A., Prause C. et al. Understanding the impact of uveitis on health-related quality of life in adolescents. *Acta Ophthalmol*. 2013. 91(3). 219-24. doi: 10.1111/aos.12016.
40. Jalil A., Yin K., Coyle L. et al. Vision-related quality of life and employment status in patients with uveitis of working age: a prospective study. *Ocul. Immunol. Inflamm*. 2012. 20(4). 262-5. doi: 10.3109/09273948.2012.684420.
41. Ezzahri M., Amine B., Rostom S. et al. The uveitis and its relationship with disease activity and quality of life in Moroccan children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Rheumatol*. 2013. 32(9). 1387-91. doi: 10.1007/s10067-013-2262-y.
42. Vigil E.M., Sepah Y.J., Watters A.L., Sadiq M.A. et al. Assessment of changes in quality of life among patients in the SAVE Study — Sirolimus as therapeutic Approach to uVEitis: a randomized study to assess the safety and bioactivity of intravitreal and subconjunctival injections of sirolimus in patients with non-infectious uveitis. *J. Ophthalmic. Inflamm. Infect*. 2015. 18(5). 13. doi: 10.1186/s12348-015-0044-1.
43. Gui W., Dombrow M., Marcus I. et al. Quality of Life in Patients with Noninfectious Uveitis Treated with or without Systemic Anti-inflammatory Therapy. *Ocul. Immunol. Inflamm*. 2015. 23(2). 135-43. doi: 10.3109/09273948.2013.874445.
44. Angeles-Han S.T. Quality-of-life metrics in pediatric uveitis. *Int. Ophthalmol. Clin*. 2015. 55(2). 93-101. doi: 10.1097/IIO.0000000000000067.
45. Hoeksema L., Los L.I. Vision-Related Quality of Life in Patients with Inactive HLA-B27-Associated-Spectrum Anterior Uveitis. *PLoS One*. 2016. 11(1). e0146956. doi:10.1371/journal.pone.0146956.
46. Fabiani C., Vitale A., Orlando I. et al. Impact of Uveitis on Quality of Life: A Prospective Study from a Tertiary Referral Rheumatology-Ophthalmology Collaborative Uveitis Center in Italy. *Isr. Med. Assoc. J*. 2017. 19(8). 478-483. PMID: 28825765.
47. Haasnoot A.J.W., Sint Jago N.F.M., Tekstra J., de Boer J.H. Impact of Uveitis on Quality of Life in Adult Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2017. 69(12). 1895-1902. doi: 10.1002/acr.23224.
48. Arriola-Villalobos P., Abásolo L., García-Feijoo J. et al. Vision-related Quality of Life in Patients with Non-infectious Uveitis: A Cross-sectional Study. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2018. 26(5). 717-725. doi: 10.1080/09273948.2017.1285034.
49. Shamdas M., Bassilious K., Murray P.I. Health-related quality of life in patients with uveitis. *Br. J. Ophthalmol*. 2019. 103(9). 1284-1288. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312882.
50. Foeldvari I., Klotzsche J., Simonini G. et al. Proposal for a definition for response to treatment, inactive disease and damage for JIA associated uveitis based on the validation of a uveitis related JIA outcome measures from the Multinational Interdisciplinary Working Group for Uveitis in Childhood (MIWGUC). *Pediatr. Rheumatol*. 2019. 17(1). 66. doi: 10.1186/s12969-019-0345-2.
51. Taha R., Papadopoulou M., Zetterberg M., Oskarsdottir S., Grönlund M.A. Visual Function And Quality of Life in a Cohort of Swedish Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin. Ophthalmol*. 2019. 24(13). 2081-2091. doi: 10.2147/OPTH.S202486.
52. Cassidy A., Altaye M., Andringa J. et al. Assessing the validity and reliability of the Effects of Youngsters' Eyesight on Quality of Life (EYE-Q) questionnaire among children with uveitis. *Arthritis Care & Research*. 2020. Online ahead of print. doi: 10.1002/acr.24491.
53. Sestan M., Grguric D., Sedmak M. et al. Quality of life in children suffering from juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Rheumatol. Int*. 2020. 40. 1117-1121. doi: 10.1007/s00296-020-04536-1.
54. Bertrand P.-J., Jamilloux Y., Kodjikian L. et al. Quality of life in patients with uveitis: data from the ULISSE study (Uveitis: cLinical and medico-economic evaluation of a Standardised Strategy for the Etiological diagnosis). *Br. J. Ophthalmol*. 2020. 24. Online ahead of print. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-315862.
55. Angeles-Han S.T., Griffin K.W., Harrison M.J. et al. Development of a vision-related quality of life instrument for children ages 8–18 years for use in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Arthritis Care Res*. 2011. 63. 1254-1261. doi.org/10.1002/acr.20524.
56. Consolaro A., Giancane G., Alongi A. et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2019. 3(4). 255-263. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30027-6.
57. Martini A. Juvenile idiopathic arthritis classification. *Pediatr. Rheumatol*. 2014. 12. 13. doi: 10.1186/1546-0096-12-S1-13.
58. Van Straalen J.W., Giancane G., Amazhar Y. et al. For the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). A clinical prediction model for estimating the risk of developing uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2020. Online ahead of print. doi: 10.1093/rheumatology/keaa733.
59. Minden K., Betenstehl N., Klotzsche J. et al. Frequency of comorbidities in JIA patients — results of an observational cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. 76. 195.
60. Hullmann S.E., Ryan J.L., Ramsey R.R. et al. Measures of general pediatric quality of life: Child Health Questionnaire (CHQ), DISAB-KIDS Chronic Generic Measure (DCGM), KINDL-R, Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0 Generic Core Scales, and Quality of My Life Questionnaire (QoML). *Arthritis Care Res*. 2011. 63. 420-S430. doi: 10.1002/acr.20637.
61. Varni J.W., Seid M., Rode C.A. The PedsQL: Measurement model for the Pediatric Quality of Life Inventory. *Medical Care*. 1999. 37. 126-139.

Отримано/Received 20.05.2021

Рецензовано/Revised 01.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 07.06.2021 ■

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>

Anastasiia Fadieieva, PhD-course student, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: md.stasy@gmail.com

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>

L.F. Bogmat¹, A.A. Fadieieva¹, N.S. Shevchenko^{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

Quality of life problems in children with juvenile idiopathic arthritis and its subtype associated with uveitis (literature review and own research)

Abstract. Background. The problem of the quality of life (QoL) is relevant nowadays, especially for patients with chronic diseases, including juvenile idiopathic arthritis (JIA) and the subtype of JIA associated with uveitis (JIA-u). The purpose was to carry out a literature review on the QoL in children with JIA and JIA-u, with an analysis of existing tools, the possibility of their use in children, and to assess the QoL indicators of children with JIA, who were treated in a specialized department of the hospital. **Materials and methods.** The search was performed in the PubMed, Medline, and Google databases using the keywords: JIA, rheumatoid arthritis, uveitis, JIA-u, arthritis with uveitis, QoL, QoL in children. Inclusion criteria were as follows: publication after 2010, use of questionnaires to assess QoL, the sample of patients over 30 people. The type of instrument for assessing QoL, the sample nature, and the QoL indicators of patients were analyzed. The study was carried out at the premises of the State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and involved 41 children with JIA (22 with polyarticular, and 19 with oligoarticular variants): 25 girls and 16 boys aged 3–17 years with disease duration of 40.2 ± 6.2 months. Thirty-six of them received methotrexate, and 5 — sulfasalazine. The disease activity was assessed by the Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS27) and the functional state — by the Childhood Health Assessment

Questionnaire (CHAQ). For quality of life assessment, the Pediatric Quality of Life Inventory™ validated for Ukraine was used.

Results. The analysis included 73 foreign scientific papers from 2011 to 2021, among which 11 are fully devoted to the assessment of QoL in children with JIA, and 62 partially cover this topic in children and adults with arthritis. In Ukraine, these issues are not discussed enough (6 articles on the evaluation of QoL in children), the factors for its deterioration remain unclear. The level of activity according to JADAS27 in children in subgroups with both poly- and oligoarticular variants was high (11.20 ± 7.04 and 8.9 ± 4.2 points), and the functional state (on CHAQ) — 0.19 ± 0.17 . In children with JIA, QoL indicators are reduced, especially on the scales of emotional and school functioning, and closely correlate with disease activity ($r = 0.784$, $p < 0.05$). **Conclusions.** The analysis of the conducted studies showed that decreased disease activity is not accompanied by the QoL indicators optimization, which remain reduced. Recently, the situation with the QoL assessment in domestic medicine has been improving, relevant questionnaires are being actively introduced. However, the ambiguity of the results in world medicine and the presence of a small number of works on this topic determine the urgency of the problem of QoL in children with JIA in Ukraine.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; uveitis; quality of life; quality of life assessment

УДК 617-007.681(075.8)

Mónica Rodríguez¹, Valvanera Vozmediano¹, Aintzane García-Bea², Zoltán Novák³,
Anahí Yáñez⁴, Cristina Campo², Luis Labeaga²¹Drug Modeling & Consulting, Dynakin S. L., Bilbao, Spain²Medical Department, FAES FARMA, S. A., Leioa, Bizkaia, Spain³Aranyklinika Egészségügyi és Innovációs Kft, Szeged, Hungary⁴INAER-Investigaciones en Alergia y Enfermedades Respiratorias, Buenos Aires, Argentina

Фармакокінетика й безпека біластину в дітей віком від 6 до 11 років з алергічним ринокон'юнктивітом або хронічною кропив'янкою

Резюме. Біластин — антигістамінний засіб другого покоління, схвалений у Європі для лікування алергічного ринокон'юнктивіту й кропив'янки в дорослих і дітей віком понад 6 років. Фармакокінетичні дані для дітей віком 6–11 років були отримані *post hoc* із дослідження, у якому діти (2–11 років) з алергічним ринокон'юнктивітом або кропив'янкою отримували біластин перорально (10 мг/добу). Дані щодо максимальної концентрації в плазмі (C_{max}) і площі під кривою плазмової концентрації (AUC) порівнювали з даними фармакокінетики в дорослих із семи клінічних досліджень (біластин 20 мг/добу). Дані про безпеку для дітей віком 6–11 років були отримані *post hoc* з рандомізованого контрольованого дослідження фази III дітей (2–11 років) з алергічним ринокон'юнктивітом або хронічною кропив'янкою, які приймали один раз на добу біластин 10 мг або плацебо протягом 12 тижнів. Експозиція і C_{max} були подібними для дітей (6–11 років) і дорослих: середнє співвідношення показників у дітей/у дорослих AUC_{0-24} і C_{max} становило 0,93 і 0,91 відповідно. Не було вірогідної різниці в частоті несприятливих побічних ефектів лікування в дітей (6–11 років), які отримували біластин 10 мг або плацебо. **Висновки.** Фармакокінетичний аналіз і аналіз безпеки в дітей віком 6–11 років підтверджують доцільність використання педіатричної дози біластину 10 мг і схожість профілів безпеки біластину й плацебо.

Ключові слова: біластин; фармакокінетика; безпека; діти; алергічний ринокон'юнктивіт; кропив'янка

Що відомо

Біластин — антигістамінний засіб другого покоління, схвалений у Європі для лікування алергічного ринокон'юнктивіту й кропив'янки в дорослих (20 мг/добу) і дітей віком понад 6 років (10 мг/добу). Онтогенна модель, заснована на даних, отриманих у дорослих, і фармакокінетичному/фармакодинамічному моделюванні, підтримувала вибір дози біластину 10 мг/добу в дітей віком 2–11 років. Було показано, що біластин 10 мг/добу має профіль безпеки, подібний до профілю плацебо, у великому рандомізованому клінічному дослідженні III фази в дітей віком 2–11 років.

Що нового

Оскільки біластин схвалений у Європі для дітей віком старше від 6 років, поточне дослідження повідомляє про результати двох *post hoc* аналізів фарма-

кокінетики й даних щодо безпеки в дітей віком 6–11 років. Аналіз фармакокінетичних даних і даних щодо безпеки в дітей віком 6–11 років підтверджує придатність педіатричної дози біластину 10 мг і підтверджує, що його профіль безпеки подібний до профілю плацебо.

Вступ

Біластин — це неседативний і не проникаючий у мозок антигістамінний засіб, який схвалено в Європі для лікування алергічного ринокон'юнктивіту й кропив'янки в дорослих і дітей віком понад 6 років з масою тіла понад 20 кг [1–6]. Нещодавно біластин також був затверджений у Мексиці для дітей віком старше від 2 років. Ефективність біластину подібна до ефективності інших пероральних H_1 -антигістамінних препаратів другого покоління [7–9].

Моделювання фармакокінетики (ФК)/фармакодинаміки (ФД) в здорових дорослих пацієнтів, доповнене некомпартментним аналізом, продемонструвало лінійну кінетику біластину, який застосовували перорально, у діапазоні доз від 2,5 до 220 мг [10]. У дітей віком від 2 до 11 років онтогенна модель, що базується на даних, отриманих у дорослих, і моделюванні ФК/ФД, підтримувала вибір дози біластину 10 мг/добу [11], що було підтверджено в клінічному дослідженні ФК у дітей віком від 4 до 11 років з алергічним ринокон'юнктивітом або кропив'янкою [11, 12].

Оскільки біластин схвалений у Європі для дітей віком від 6 років, поточне дослідження повідомляє про результати двох *post hoc* аналізів ФК і даних про безпеку. Дані щодо ФК, отримані *Vozmediano* та його колегами [12], були проаналізовані з акцентом на дітей віком 6–11 років. По-друге, було проведено *post hoc* аналіз даних про безпеку в тій же віковій групі. Ці дані були отримані під час плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження фази III біластину 10 мг/добу для лікування дітей з алергічним ринокон'юнктивітом або хронічною кропив'янкою [5].

Матеріали та методи

Фармакокінетичні дані

Дані щодо ФК були доступні в багатоцентровому міжнародному адаптивному відкритому дослідженні перорального застосування біластину в дозі 10 мг/добу у дітей віком від 4 до 11 років з алергічним ринокон'юнктивітом або кропив'янкою (дослідження BILA-3009/PED; ідентифікатор ClinicalTrials.gov: NCT01081574). Дослідження було докладно описано в іншій статті [12].

Для попереднього моделювання ФК-популяції в дітей брали до уваги пацієнтів віком 4–11 років [11, 12]. Цей *post hoc* аналіз фокусується на дітях віком 6–11 років ($n = 24$) відповідно до затверджених показань у педіатрії у Європі.

Некомпартментний аналіз

Максимальна концентрація в плазмі ($C_{\max}$) і площа під кривою плазмової концентрації (AUC_{0-24}) були розраховані за допомогою S-PLUS® (версія 8.2, TIBCO Software, Пало-Альто, Каліфорнія, США).

Порівняння некомпартментного аналізу в дорослих і дітей

Системний вплив біластину, який застосовували в дозі 10 мг/добу у дітей, порівнювали із системним впливом перорального прийому біластину в дозі 20 мг/добу в дорослих, використовуючи чисельне й графічне порівняння, включно з використанням «ділянки лісу» для візуального дослідження неоднорідності між дослідженнями. Для даних, отриманих у дітей, концентрацію біластину в плазмі крові демонстрували щодо часу після введення дози для врахування відмінностей у графіку відбору проб.

Були розглянуті два альтернативні підходи для встановлення референтних діапазонів AUC_{0-24} і $C_{\max}$ у дорослих: прогнозований популяційний 95% довірчий

інтервал (ДІ), заснований на популяційній моделі ФК, розроблений на основі даних для дорослих [10], і більш консервативний 95% ДІ, заснований на значеннях некомпартментного аналізу, отриманих під час семи досліджень фази I (дослідження 459-02, 459-04 — 459-07, 459-10 і 459-11) у дорослих після застосування біластину в дозі 20 мг.

Дані про безпеку

Дані щодо безпеки були отримані з подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження фази III групи дітей 2–11 років з алергічним ринокон'юнктивітом або хронічною кропив'янкою, які отримували один раз на добу біластин 10 мг ($n = 260$) або плацебо ($n = 249$) протягом 12 тижнів [5]. Повні деталі й результати дослідження були опубліковані раніше [5].

Біластин (10 мг) або плацебо учасники дослідження приймали перорально один раз на день вранці натще протягом 12 тижнів. Дозволялося епізодичне використання «рятувальних» препаратів — місцеві проти набрякові засоби короткої дії (очі/ніс), кортикостероїди або антигістамінні препарати в разі ринокон'юнктивіту або місцеві кортикостероїди короткої дії в разі кропив'янки.

Первинним результатом була частка дітей у кожній групі лікування без будь-яких побічних явищ (ПЯ), що виникали під час лікування (визначалися як будь-який тип побічних явищ, що мали місце протягом усіх 4 місяців дослідження (тобто 3-місячний період лікування й місячний період спостереження)), відповідно до керівництва Педіатричного комітету Європейської медичної агенції.

Статистичний аналіз

Статистичну вірогідність оцінювали для двосторонніх тестів, де межею вірогідності була альфа 0,05. Відсутні значення в статистичних розрахунках не враховувалися. Кількісні змінні описувалися кількістю суб'єктів, середнім значенням, стандартним відхиленням (SD), максимальним і мінімальним значеннями й квартилем. Якісні змінні описувалися частотою і відсотками. Вторинні категоріальні змінні оцінювали за допомогою тесту χ^2 -квадрат або точного тесту Фішера, якщо умови застосовності не були дотримані.

Результати

Фармакокінетичні дані

Усього було зібрано 88 зразків від 24 дітей віком від 6 до 11 років, що дозволило охарактеризувати фази поглинання, розподілу й елімінації ФК-профілю в цій когорті. Експозиція і максимальна концентрація в плазмі крові в педіатричній популяції ($n = 12$, що у даній схемі відбору проб відповідає дітям з багатим ФК-профілем) після прийому біластину 10 мг/добу були подібними до тих, про які повідомлялось у 7 клінічних дослідженнях у дорослих ($n = 126$) щодо ФК біластину в дозі 20 мг/добу (табл. 1). Медіана (SD) AUC_{0-24} у педіатричній і дорослій популяції становила 1045 (381) і

гічний ринокон'юнктивіт (98,0 і 93,7 %) або хронічну кропив'янку (2,0 і 6,3 %), середній час (SD) з моменту встановлення діагнозу становив 4,1 (2,5) і 4,0 (2,7) року відповідно.

Не спостерігалось вірогідної різниці щодо ПЯ між цими двома групами: повідомлялося про 137 випадків у 67,8 % дітей, які отримували біластин, порівняно з 129 випадками у 67,5 %, які отримували плацебо ($p = 0,952$). Частота дітей зі спорідненими ПЯ у групах біластину й плацебо становила 5,4 і 7,9 % відповідно ($p = 0,337$); частка дітей із серйозними ПЯ становила 1,0 і 3,1 % відповідно ($p = 0,165$), хоча жоден небажаний ефект не вважався пов'язаним з лікуванням; а кількість випадків ПЯ, що призвели до припинення лікування, становила 1,0 і 0,5 % відповідно ($p = 1,0$).

Найбільш частими ПЯ (> 5 %) у групах, які отримували біластин і плацебо, були головний біль (13,4 % проти 12,6 %), алергічний кон'юнктивіт (9,9 % проти 9,4 %), кашель (8,9 % проти 7,9 %), назофарингіт (7,9 % проти 4,7 %), фарингіт (7,4 % проти 6,8 %), алергічний риніт (6,4 % проти 10,0 %), пірексія (5,0 % проти 10,0 %) і вірусна інфекція (4,5 % проти 5,2 %) відповідно.

Обговорення

Результати *post hoc* дослідження ФК біластину в дітей віком 6–11 років з алергічним ринокон'юнктивітом або кропив'янкою збігаються з результатами, отриманими в більшій педіатричній популяції (віком 2–11 років), що свідчить про відсутність вікової залежності для ФК біластину [11, 12]. Поточний аналіз ФК був проведений у дітей віком 6–11 років, що відповідає затвердженню педіатричним показанням для призначення біластину в Європі: особи старше від 6 років з масою тіла понад 20 кг. Дані, отримані в дітей, у повному наборі даних (віком 4–11 років) найкраще описували за допомогою моделі двокмартментного розподілу [11, 12], яка використовується для опису ФК біластину в дорослих [10]. Показники AUC_{0-24} і C_{max} між групами дітей (віком 6–11 років) і дорослих були дуже схожими, з повним збігом концентрацій біластину в плазмі крові в дітей з такими показниками в дорослих, а співвідношення в дітей/дорослих для AUC_{0-24} і C_{max} були близькими до одиниці (0,93 і 0,91 відповідно). Ці результати підтверджують придатність педіатричної дози біластину 10 мг.

Дані про безпеку були отримані в результаті аналізу підмножини даних (у дітей віком 6–11 років) із плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження фази III біластину в дітей віком від 2 до 11 років із алергічним ринокон'юнктивітом або хронічною кропив'янкою [5]. У цьому *post hoc* аналізі не було вірогідної різниці щодо побічних ефектів лікування в дітей, які отримували біластин (10 мг) або плацебо, причому головний біль був найпоширенішим побічним ефектом в обох групах (13,4 % проти 12,6 % відповідно). Ці результати підтверджують, що в дітей біластин у дозі 10 мг має профіль безпеки й переносимості, подібний до профілю плацебо [5]. У дорослих біластин у рекомендованій дозі 20 мг має добрий профіль безпеки, з доброю переносимістю й відсутністю седативних ефектів і кардіотоксичності [2, 7–9].

Висновки

Аналіз ФК і даних щодо безпеки біластину в дозі 10 мг/добу в дітей віком 6–11 років підтверджує доцільність використання педіатричної дози біластину 10 мг і підтверджує, що його профіль безпеки подібний до профілю плацебо.

Список літератури

1. Bachert C., Kuna P., Zuberbier T. Bilastine in allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Allergy*. 2010. 65. 1-13.
2. Church M.K. Safety and efficacy of bilastine: a new H(1)-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Expert Opin. Drug Saf.* 2011. 10. 779-793.
3. Church M.K., Labeaga L. Bilastine: a new H1-antihistamine with an optimal profile for up dosing in urticaria. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017. 31. 1447-1452.
4. Kawauchi H., Yanai K., Wang D.Y., Itahashi K., Okubo K. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20. E213.
5. Novak Z., Yanez A., Kiss I., Kuna P., Tortajada-Girbes M., Valiente R. Bilastine Paediatric Safety Study Group. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016. 27. 493-498.
6. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Summary of product characteristics. Ilasten 10 mg orodispersible tablets, bilastine. 2018; Available from: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1555647558167.pdf> (accessed 30 April 2019).
7. Sadaba B., Azanza J.R., Gomez-Guiu A., Rodil R. Critical appraisal of bilastine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2013. 9. 197-205.
8. Ridolo E., Montagni M., Bonzano L., Incorvaia C., Canonica G.W. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. *Clin. Mol. Allergy*. 2015. 13. 1.
9. Wang X.Y., Lim-Jurado M., Prepageran N., Tantilipikorn P., de Wang Y. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2016. 12. 585597.
10. Jauregizar N., De la Fuente L., Lucero M.L., Sologuren A., Leal N., Rodriguez M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the antihistaminic (H1) effect of bilastine. *Clin. Pharmacokinet.* 2009. 48. 543-554.
11. Vozmediano V., Sologuren A., Lukas J.C., Leal N., Rodriguez M. Model informed pediatric development applied to bilastine: ontogenic PK model development, dose selection for first time in children and PK study design. *Pharm. Res.* 2017. 34. 2720-2734.
12. Vozmediano V., Lukas J.C., Encinas E., Schmidt S., Sologuren A., Valiente R., Labeaga L., Campo C., Rodriguez M. Model-informed pediatric development applied to bilastine: analysis of the clinical PK data and confirmation of the dose selected for the target population. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2019. 128. 180-192.

Оригінал статті надрукований
в *Eur. J. Pediatr.* 2020 May. 179(5). 801-805.
doi: 10.1007/s00431-019-03559-6 ■

Mónica Rodríguez¹, Valvanera Vozmediano¹, Aintzane García-Bea², Zoltán Novák³, Anahí Yáñez⁴, Cristina Campo², Luis Labeaga²

¹Drug Modeling & Consulting, Dynakin S. L., Bilbao, Spain

²Medical Department, FAES FARMA, S. A., Leioa, Bizkaia, Spain

³Aranyklinika Egészségügyi és Innovációs Kft, Szeged, Hungary

⁴INAER-Investigaciones en Alergia y Enfermedades Respiratorias, Buenos Aires, Argentina

Pharmacokinetics and safety of bilastine in children aged 6 to 11 years with allergic rhinoconjunctivitis or chronic urticaria

Abstract. Bilastine, a second-generation antihistamine, is approved in Europe for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria in adults and children aged > 6 years. Pharmacokinetic data for children aged 6–11 years were extracted post hoc from a study in which children (2–11 years) with allergic rhinoconjunctivitis or urticaria received oral bilastine (10 mg/day). Maximum plasma concentration ($C_{\max}$) and area under the plasma concentration curve (AUC) data were compared with adult pharmacokinetic data from seven clinical studies (bilastine 20 mg/day). Safety data for children aged 6–11 years were extracted post hoc from a phase III randomized controlled trial of children (2–11 years) with allergic rhinocon-

junctivitis or chronic urticaria receiving once-daily bilastine 10 mg or placebo for 12 weeks. Exposure and $C_{\max}$ values were similar for children (6–11 years) and adults: median pediatric/adult ratios for AUC_{0-24} and $C_{\max}$ were 0.93 and 0.91, respectively. There was no significant difference in the incidence of treatment-emergent adverse in children (6–11 years) receiving bilastine 10 mg or placebo. Pharmacokinetic and safety analyses in children aged 6–11 years support the suitability of the pediatric dose of bilastine 10 mg and confirm that the safety profiles of bilastine and placebo are similar.

Keywords: Bilastine; Pharmacokinetics; Safety; Children; Allergic rhinoconjunctivitis; Urticaria

Evaluation of psychiatric symptoms of children with Celiac Disease and their relationship with gluten-free diet and maternal factors

Abstract. ***Background.** The purpose was to evaluate the quality of life scores and the adherence of gluten-free diet (GFD) in children with celiac disease (CD). The other objective was to determine the relevance of the maternal emotional status between the psychological adjustments and GFD compliance of the patients with CD. **Material and methods.** Children's depression inventory (CDI), Screen for Child Anxiety and Related Disorders (SCARED), Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ), KINDer Lebensqualitätsfragebogen Questionnaire, Beck Depression Inventory (BDI) and Beck Anxiety Inventory (BAI) were administered to both children with CD healthy controls. Furthermore, the results were compared between the CD patients and the healthy ones. **Results.** A total of 47 patients with CD, 33 healthy children and their mothers were enrolled. GFD-compliance rate, which was confirmed by antibody tests, was found to be 41.7%. The scores of CDI, SCARED, and SDQ were significantly higher in CD patients than the healthy children. Moreover, the total scores of KINDL was significantly lower in CD group. Higher scores of BDI and BAI were found in the CD patients' mothers than the healthy group. In patients group there were positive-moderate statistically significant correlation detected between score of BDI, BAI of mothers and CDI, SCARED, SDQ scores of children. There were also negative statistically significant correlation between scores of BDI, BAI of mothers and KINDL scores of children. **Conclusions.** Increased prevalence of psychopathology and reduced quality of life have been clearly demonstrated in children with CD. Worse maternal psychosocial adjustment significantly associated with depressive symptoms in pediatric CD patients. **Keywords:** celiac disease; quality of life; gluten-free diet; psychopathology; children; adolescents*

Introduction

Celiac Disease (CD) is a chronic T-cell-mediated autoimmune disease characterized by inflammation and villous atrophy in the small intestines. CD is common autoimmune-genetic disorder, accounting for the 0.5–1 % of general population¹. Patients with CD suffer from lifelong intolerance to the gluten-containing grains and may present with various symptoms¹. Only available treatment for now is gluten free diet (GFD) to which strict adherence is essential. Lack of dietary compliance cause a number of gastrointestinal and extra-intestinal symptoms².

Psychological disorders and low quality of life may accompany the disease in patients with CD. Anxiety disorders, social phobia, panic disorder, depression and mood disorders are among the reported psychiatric disorders in these patients³. Although adherence to a GFD has been shown to

be associated with reduction in depressive symptoms in children with CD⁴, difficulties in adhering to a GFD may also cause emotional, social, and behavioral problems in these children. Researchers conclude that psychological disturbances and poor quality of life are not only due to malabsorption related nutritional deficiencies but also because of challenges associated with strict dietary restrictions⁵.

Parental influence is important in the development of the child's coping skills and stress management⁶. Moreover children's diet and preferences are influenced by their parents' eating attitudes⁷. Thus, family support, parental attitudes related to GFD and also emotional status of parents are important environmental factors for adherence to a GFD in children with CD⁸.

In this study we **purposed** to evaluate the level of psychiatric symptoms and quality of life and their associations with

adherence to GFD in CD diagnosed children. Additionally, effect of maternal emotional status on psychiatric status and GFD adherence of these children was examined.

Materials and Methods

Sample

A total of 47 children and adolescent (aged between 7–17 years) diagnosed with CD and their mothers were compared with 33 healthy children and their mothers. Parents and children were enrolled in this study after obtaining of verbal and written informed consent. Patients diagnosed with psychotic disorder, mental retardation, bipolar disorder and any other chronic diseases were excluded from the study. The mothers who were not able to read and write were also excluded.

Measures

Socio-demographic questionnaire. It includes socio-demographic data such as age, gender, GFD compliance (subjective), socio-economical level, educational state of parents, and medical history in family as well as information including schedule of dietary restrictions and laboratory results to obtain objective GFD compliance data.

Children's depression inventory (CDI). CDI is a 27-item self-report measure designed by Kovacs. It has Turkish validity and reliability⁹. High scores indicate increasing depressive states. The cut-off point for the scale was accepted as 19.

Screen for Child Anxiety and Related Disorders-SCARED. The SCARED is a brief self-report assessment designed to screen childhood anxiety disorders by Birmaher (1999)¹⁰. The validity and reliability of the Turkish version of SCARED performed by Çakmakçı (2004)¹¹. SCARED involves 2 forms for parents and children with 41 items each. Higher scores indicate higher anxiety state. SCARED form combined with sub-scales such as somatic/panic anxiety, generalized anxiety, separation anxiety, social anxiety and school phobia. The child form of this scale was used to determine the anxiety levels of the children who participated in our study.

Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ). SDQ is a brief screening instrument developed to assess emotional and behavioural problems in children and adolescents by Robert Goodman (1997)¹². Form consists of 25 statements that combined with 5 sub-scales; attention deficit and hyperactivity, emotional problems, behavioural problems, social problems, and peer problems. A separate score can be obtained for each subscale, and also the "Total Difficulty Score" can be measured with the sum of first four subscales. The validity and reliability of the Turkish version of SDQ performed by Güvenir (2008)¹³. SDQ consists of 2 forms for parents and children. In this study, the parent self-reporting form, in which parents rate emotional and behavioral problems in their children, was used.

KINDER Lebensqualitätsfragebogen. Children Quality of Life Questionnaire. KINDL is a general purpose health-related quality of life measurement instrument particularly developed for children and adolescents by Ravens-Sieberger ve Bullinger (1998). KINDL includes different self-report forms for different age groups as well as a form for parental

assessment. KINDL consists of 24 items and 6 dimensions including; physical well-being, emotional well-being, self-esteem, family, friends and school. Each dimension includes 4 items. KINDL items are rated from 1 (never) to 5 (always) using a 5-point likert type scale. The scores of the dimensions can be measured separately or the total quality of life score of these six dimensions can be obtained. Scores range between 0–100. Higher scores indicate good quality of life. In this study, parents were asked to fill in the Kindl-parent form to evaluate the quality of life of their child¹⁴.

Beck Depression Inventory (BDI). The BDI is a self-report scale which contains 21 items. It developed by Beck (1978)¹⁵. Its Turkish validity and reliability version was performed by Hisli (2008)¹⁶. A total score is computed by summing the scores across items (range 1/4 0–63). The cut-off point for the scale was accepted as 17.

Beck Anxiety Inventory (BAI). The BAI is a self-report scale designed by Beck (1988) to measure anxiety symptom level¹⁷. Higher scores indicate higher anxiety state. The validity and reliability of the Turkish version of BAI performed by Ulusoy (1993)¹⁸.

Statistical analysis

All the data were analysed with SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) software for Windows (v21.0; IBM, Armonk, NY, USA). Individual and aggregate data were summarized using descriptive statistics including mean, standart deviations, medians (min-max), frequency distributions and percentages. Normality of data distribution was verified by Kolmogorov-Smirnov test. Comparison of the variables with normal distribution was made with Student t-test. The variables which were not normally distributed, the Mann Whitney and Kruskal Wallis tests were conducted to compare between groups. Evaluation of categorical variables was performed by Chi-Square test. P-values of < 0.05 were considered statistically significant.

Results

A total of 47 children with CD, 33 healthy controls and their mothers included in the study. In patient group, mean age of the children was 12 years (ranged = 6–18), 59.6 % (n = 28) of them were girls and 40.4 % (n = 19) were boys. The patient and control groups were similar in terms of mean age, gender, mother's age, father's age, father's education, and family structure.

Thirteen of the parents (28.3 %) reported that they used to prepare specialized meal content to their children, while 24 (52.2 %) reported that the content of the meal was the same for all family members.

Patients and parents were questioned in the same interview about the patient's compliance with GFD. Ten (21.7 %) of the cases reported that they always followed the GFD, while 18 (39.1 %) of them reported that they generally followed the GFD. In addition, the GFD-compliance rate, which was confirmed by antibody tests, was found to be 41.7 % in case group. The characteristics of the patients in the CD group regarding diagnosis and dietary compliance are presented in table 1.

Although it was not significant, presence of a psychiatric diagnosis in the CD group (25.5 %) was more than the

control group (9.1 %). The scores of CDI, SCARED, and SDQ were significantly higher in CD group than the control group. Moreover, the total scores and majority of subscale scores of KINDL was significantly lower in CD group than the control group. Similarly numerous subscales of SDQ and SCARED scales were found significantly higher in CD group. Furthermore, mean scores of BDI and BAI scales were higher in mothers of patients group (table 2).

There were no significant correlation found between the scores of CDI, SCARED, SDQ, KINDL and mean age, disease duration in CD group ($p > 0.05$). Similarly scores of BDI and BAI scales were not significantly correlated with mean age, disease duration, gender in mothers of patients group. Additionally, the age, gender, and duration of diagnosis had no significant effect on GFD compliance (objective) in the CD group. There were no differences according to the scores of CDI, SCARED, SDQ, KINDL as well as scores of BDI and BAI scales (in mothers) between the cases with and without GFD-compliance (table 3). There were positive-moderate statistically significant correlation detected between score of BDI, BAI in mothers and CDI, SCARED, SDQ scores in children. There were also negative-moderate significant correlation detected between score of BDI, BAI in mothers and KINDL scores in children (table 4).

Discussion

This study showed that the children with CD have more psychiatric symptoms than the healthy ones.

There are many barriers to compliance with the GFD such as; lack of awareness, social support, family sociocultural characteristics, self-management behaviors, education level, food contamination, inadequate food labeling, health-

care system factors and psychological characteristics of patient. Non-adherence rate, which varies with methodology, sample size and sample characteristics, range from 5 to 70 % in published studies¹⁹. It has been documented that objective and subjective GFD-compliance outcomes are not always similar for the same sample group in CD patients. Machado et al. compared questionnaire scores with IgA-tTG test results in 46 CD-patients (mean age: 17 years). Serological test results revealed that 56.5 % of the CD-patients did not follow a GFD. On the other hand, 60.9 % of the patients reported full GFD compliance, but only 43.5 % presented negative serological test results and 35.7 % of those who reported strict compliance presented positive IgA-tTG²⁰. Similarly in our study, ten (21.7 %) of the cases reported that they always followed the GFD, while 18 (39.1 %) of them reported that they generally followed the GFD. In addition, the GFD-compliance rate, which was confirmed by antibody tests, was found to be 41.7 % in case group. Fifty percent of the patients who proved objectively not to comply with the GFD reported that they generally followed their diet. Moreover, objective GFD compliance was found in only 5/18 of the cases who were reported to “generally follow the diet” by themselves and their parents.

CD has been associated with an increased prevalence of depressive symptoms and behavioral disorders in children and adolescents particularly before treatment period. Moreover, improvement in psychopathologies has been documented after GFD²¹. Sevinç et al. compared 52 CD-children with 40 healthy children. Researchers reported poor adherence rate (70 %) to GFD in CD group. Additionally, scores of emotional functioning, social functioning, school functioning, and total psychosocial health scales were sig-

Table 1. The characteristics of the patients according to the diagnosis and GFD compliance

Parameters	Patient median (min-max), n (%)
Age at diagnosis	
< 6 years of age	9 (20.5)
6–12 years of age	28 (63.6)
≥ 13 years of age	7 (15.9)
Disease age (time from diagnosis)	24 (1–120)
Meal at home	
Same for everyone	24 (52.2)
Special for patient	13 (28.3)
Only the bread is different	6 (13)
Sometimes special for patient	3 (6.5)
Compliance to GFD (subjective)	
New diagnosed	2 (4.3)
Never	2 (4.3)
Sometimes	14 (30.4)
Usually	18 (39.1)
Always	10 (21.7)
Compliance to GFD (objective)	
Present	20 (41.7)
Absent	28 (58.3)

nificantly higher in CD group than the control group²². Similarly Kara et al. reported an increased levels of anxiety in children diagnosed with CD and also increased trauma symptoms in their mothers²³. Giannakopoulos et al. documented significantly higher levels of anxiety and depression in CD patients and their parents than healthy controls²⁴. In accordance with these data, the scores of CDI, SCARED, and SDQ were found significantly higher in CD group than the control group in present study. Similarly numerous subscales of SDQ and SCARED scales were found significantly higher in CD group. Mean scores of BDI and BAI scales were higher in mothers of patients group. Furthermore, there were positive-moderate statistically significant correlation detected between score of BDI, BAI in mothers and CDI, SCARED, SDQ scores in children.

Strict dietary restrictions and disease burden may negatively affect children diagnosed with CD. Therefore it is essential to measure quality of life while managing disease and

screening the improvements. Stojanović et al. highlighted importance to include both children and parents in QOL measurements. Researchers also noted similar QOL scores and the differences in the scores of SCARED questionnaire between parents and their children²⁵. Although significant associations have been documented between QOL and CD in children and adolescents, the findings are still debated²⁶. Barrio et al. concluded that CD has no negative impacts on QOL in a study consisting of 1602 children and their parents²⁷. On the contrary, Stojanović et al. reported that the mean score of QOL was significantly lower in children with CD (n = 116) than in the healthy controls (n = 116)²⁸. Supportively in present study, the total scores and majority of subscale scores of KINDL was significantly lower in CD group than the control group. There were also negative-moderate statistically significant correlation detected between score of BDI, BAI in mothers and KINDL scores in children. But there were no statistically significant diffe-

Table 2. Comparison of the psychiatric status and scale scores between groups

Parameters	Groups		p-value
	Patients	Controls	
	Median (min-max), n (%)		
History of any psychopathology			0.064
Absent	35 (74.5)	30 (90.9)	
Present	12 (25.5)	3 (9.1)	
CDI	7 (2–41)	5 (1–18)	0.007
SCARED			
Phobic anxiety subscale score	6 (1–19)	3 (0–12)	0.002
Generalized anxiety subscale score	6 (1–15)	2 (0–17)	0.001
Separation anxiety subscale score	6 (0–16)	4 (0–14)	0.127
Social anxiety subscale score	7 (1–13)	5 (0–13)	0.072
School Phobia subscale score	2 (0–8)	2 (0–4)	0.466
SCARED-Total score	37 (12–97)	25 (7–62)	0.001
SDQ			
Emotional problems subscale score	4 (0–11)	1 (0–6)	< 0.001
Behavioural problems subscale score	2 (0–8)	1 (0–4)	0.013
Attention deficit and hyperactivity subscale score	4 (0–8)	2 (0–7)	0.019
Peer problems subscale score	3 (0–9)	1 (0–4)	< 0.001
Social problems subscale score	1 (0–5)	0 (0–3)	0.015
SDQ-Total score	14 (0–26)	6 (1–17)	< 0.001
KINDL			
Physical well-being score	70 (30–100)	85 (45–100)	< 0.001
Emotional well-being score	80 (25–100)	85 (70–100)	< 0.001
Self-esteem score	70 (35–100)	85 (60–100)	0.001
Family score	80 (30–100)	85 (65–100)	0.182
Friends score	75 (35–100)	90 (65–100)	< 0.001
School score	70 (40–100)	85 (60–100)	0.001
Total QOL	71 (50–96)	84 (69–99)	< 0.001
Disease score	73 (33–100)	–	–
BAI	10 (0–48)	4 (1–38)	0.010
BDI	9 (0–45)	4 (0–18)	< 0.001

Note: p < 0.05 statistically significant.

Table 3. Comparison of the GFD compliance status and scale scores in CD patients

Parameters	GFD compliance (objective)		p-value
	Present	Absent	
	Median (min-max)		
CDI score	7.5 (3–32)	7 (2–41)	0.643
SCARED-Total score	43.5 (12–67)	32 (13–97)	0.263
SDQ-Total score	14.5 (2–26)	14 (0–24)	0.272
Total QOL	66 (54–92)	73 (50–96)	0.091
KINDL Disease subscale score	75 (33–100)	73 (40–100)	0.931
BAI score	12.5 (0–47)	9 (0–48)	0.219
BDI score	12 (0–40)	7 (0–45)	0.337

Table 4. Comparison of the scores of CDI, SCARED, SDQ, KINDL of children and BAI, BDI scores of CD mothers

Parameters	BAI score		BDI score	
	r	p	r	p
CDI score	0.571	< 0.001	0.617	< 0.001
SCARED-Total score	0.465	0.001	0.514	< 0.001
SDQ-Total score	0.566	< 0.001	0.667	< 0.001
Total QOL	–0.491	< 0.001	–0.546	< 0.001
KINDL QOL	–0.346	0.017	–0.181	0.223

rences found according to the scores of KINDL between the cases with and without GFD-compliance.

Main limitation of this study was the small sample size of the patient group and was including the data from a single center but its' prospective study and the fact that a lot of testing has been done, the inclusion of mothers are the features that will contribute to the literature.

Conclusions

In conclusion, increased prevalence of psychopathologies and reduced quality of life have been clearly demonstrated in children diagnosed with CD. Particularly inappropriate family attitudes significantly associated with depressive symptoms. On the other hand, lack of GFD compliance has not been related to depressive symptoms or quality of life. Therefore, it is not only crucial to compliance with GFD for children but also essential to awareness of GF lifestyle for family in order to successful management of disease.

References

1. Caio G., Volta U., Sapone A., Leffler D.A., De Giorgio R., Catassi C., Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC medicine*. 2019. 17(1). 1-20.

2. Di Nardo G., Villa M.P., Conti L., Ranucci G., Pacchiarotti C., Principessa L., Raucci U., Parisi P. Nutritional deficiencies in children with celiac disease resulting from a gluten-free diet: A systematic review. *Nutrients*. 2019 Jul. 11(7). 1588.

3. Coburn S.S., Puppia E.L., Blanchard S. Psychological comorbidities in childhood celiac disease: a systematic review. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2019, Aug 1. 69(2). 25-33.

4. Simsek S., Baysoy G., Gencoglan S., Uluca U. Effects of gluten-free diet on quality of life and depression in children with celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015, Sep 1. 61(3). 303-306.

5. Biagetti C., Gesuita R., Gatti S., Catassi C. Quality of life in children with celiac disease: A paediatric cross-sectional study. *Digestive and Liver Disease*. 2015, Nov 1. 47(11). 927-932.

6. Wagner G., Zeiler M., Berger G., Huber W.D., Favaro A., Santonastaso P., Karwautz A. Eating disorders in adolescents with celiac disease: influence of personality characteristics and coping. *European Eating Disorders Review*. 2015 Sep. 23(5). 361-370.

7. Knez R., Frančisković T., Munjas Samarin R., Nikšić M. Parental quality of life in the framework of paediatric chronic gastrointestinal disease. *Collegium antropologicum*. 2011, Sep 25. 35(2). 275-280.

8. Epifanio M.S., Genna V., Vitello M.G., Roccella M., La Grutta S. Parenting stress and impact of illness in parents of children with coeliac disease. *Pediatric reports*. 2013 Dec. 5(4).

9. Öy B. Children's depression inventory: reliability and validity study. *Turkish Psychiatry Journal*. 1991. 2(2). 132-136.

10. Birmaher B., Brent D.A., Chiappetta L., Bridge J., Monga S., Baugher M. Psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): a replication study. *Journal of the American academy of child & adolescent psychiatry*. 1999, Oct 1. 38(10). 1230-1236.

11. Çakmakçı F.K. The reliability and validity study of the screen for child anxiety-related emotional disorders (SCARED). [Unpublished Expertise Thesis]. İzmit: Faculty of Medicine, Kocaeli University, 2004.

12. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1997 Jul. 38(5). 581-586.

13. Güvenir T., Özbek A., Baykara B., Arkar H., Şentürk B., İncekaş S. Güçler ve güçlükler anketi'nin (gga) Türkçe uyarlamasının psikometrik özellikleri. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Dergisi*. 2008. 15. 65-74.

14. Ravens-Sieberger U., Bullinger M. Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results. *Qual Life Res*. 1998. 7(5). 399-407.

15. Beck A.T., Rush A.J., Shaw B.F. et al. *Cognitive Therapy of Depression*. New York: Guilford Press, 1978. 229-256.
16. Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*. 1989. 7. 3-13.
17. Beck A.T., Epstein N., Brown G. et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1988. 56. 893-897.
18. Ulusoy M. Beck Anksiyete Envanteri: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Yayınlanmamış uzmanlık tezi. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul. 1993.
19. Holbein C.E., Carmody J.K., Hommel K.A. Topical review: Adherence interventions for youth on gluten-free diets. *Journal of pediatric psychology*. 2018, May 1. 43(4). 392-401.
20. Machado J., Gandolfi L., Coutinho De Almeida F., Malta Almeida L., Puppini Zandonadi R., Pratesi R. Gluten-free dietary compliance in Brazilian celiac patients: questionnaire versus serological test. *Nutr. clin. diet. hosp.* 2013, Jan 1. 33. 46-49.
21. Coburn S., Rose M., Sady M., Parker M., Suslovic W., Weisbrod V., Kerzner B., Streisand R., Kahn I. Mental Health Disorders and Psychosocial Distress in Pediatric Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2020, May 1. 70(5). 608-614.
22. Sevinç E., Çetin F.H., Coşkun B.D. Psychopathology, quality of life, and related factors in children with celiac disease. *Jornal de pediatria*. 2017, May 1. 93(3). 267-273.
23. Kara A., Demirci E., Özmen S. Evaluation of psychopathology and quality of life in children with celiac disease and their parents. *Gazi Med. J.* 2019, Jan 1. 30. 43-47.
24. Giannakopoulos G., Margoni D., Chouliaras G., Panayiotou J., Zellos A., Papadopoulou A., Liakopoulou M., Chrousos G., Kanaka-Gantenbein C., Kolaitis G., Roma E. Child and Parent Mental Health Problems in Pediatric Celiac Disease: A Prospective Study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2020, Sep 1. 71(3). 315-320.
25. Stojanović B., Kočović A., Radlović N., Leković Z., Prokić D., Đonović N., Jovanović S., Vuletić B. Assessment of quality of life, anxiety and depressive symptoms in Serbian children with celiac disease and their parents. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2019, May 1. 86(5). 427-432.
26. White L.E., Bannerman E., Gillett P.M. Coeliac disease and the gluten-free diet: a review of the burdens; factors associated with adherence and impact on health-related quality of life, with specific focus on adolescence. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2016 Oct. 29(5). 593-606.
27. Barrio J., Román E., Cilleruelo M., Márquez M., Mearin M., Fernández C. Health-related quality of life in Spanish children with coeliac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016, Apr 1. 62(4). 603-608.
28. Stojanović B., Medović R., Đonović N., Leković Z., Prokić D., Radlović V., Jovanović S., Vuletić B. Assessment of quality of life and physical and mental health in children and adolescents with coeliac disease compared to their healthy peers. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2019. 147(5-6). 301-306.

Received 09.04.2021

Revised 26.04.2021

Accepted 05.05.2021 ■

Information about authors

Hasret Ayyıldız Civan, MD, Department of Child Health and Diseases, Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Health Sciences, Bakırköy Dr. Sadi Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey; e-mail: hasretayyildiz@yahoo.com; phone number: +905057479765; <https://orcid.org/0000-0002-5604-9722>.

Semra Yılmaz, Department of Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health; Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey; e-mail: semrayilmaz@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-6527-2432>.

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.

Informed consent. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Ethical approval. The study was reviewed and approved by the local ethical review committee of dr. Sadi Konuk Education and Research Hospital.

Funding sources. No specific funding was received from any funding bodies in the public, commercial or not for-profit sectors to carry out the work described in this manuscript.

Acknowledgements. All the authors have approved this submission. *Civan H.A.* — conceptualization, study design, supervision, data curation; *Semra Yılmaz* — data analysis, writing, language translate.

Hasret Ayyıldız Civan, Semra Yılmaz

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, м. Стамбул, Туреччина

Оцінка психіатричних симптомів у дітей із целиакією та їх зв'язок із безглютеновою дієтою та материнськими факторами

Резюме. **Актуальність.** **Мета** дослідження: оцінити показники якості життя та прихильності до безглютенової дієти (БГД) у дітей із целиакією. Крім того, визначали значущість емоційного статусу матері з погляду психологічної корекції та відповідності призначення БГД пацієнтам із целиакією. **Матеріали та методи.** Дитячий опитувальник депресії (CDI), скринінг на тривожність і пов'язані з нею розлади в дітей (SCARED), опитувальник сили і труднощів (SDQ), опитувальник KINDer Lebensqualitätsfragebogen, шкала оцінки депресії Бека (BDI) і шкала оцінки тривожності Бека (BAI) були використані як у дітей із целиакією, так і у здорових дітей. Крім того, результати були зіставлені між пацієнтами з целиакією і здоровими учасниками дослідження. **Результати.** До дослідження ввійшли 47 пацієнтів із целиакією, 33 здорові дитини та їх матері. Рівень відповідності БГД, який був підтверджений тестами на анти-тіла, становив 41,7 %. Показники шкал CDI, SCARED та SDQ були значно вищими в пацієнтів із целиакією, ніж у здорових

дітей. Крім того, загальні бали за KINDL були значно нижчими в групі учасників із целиакією. Більш високі показники шкали оцінки депресії Бека та шкали оцінки тривожності Бека були виявлені в матерів пацієнтів із целиакією, ніж у групі здорових дітей. У групі пацієнтів із целиакією була виявлена позитивна помірна статистично значуща кореляція між показниками шкали оцінки депресії Бека, шкали оцінки тривожності Бека і CDI, SCARED, SDQ. Також спостерігалася негативна статистично значуща кореляція між показниками шкали оцінки депресії Бека, шкали оцінки тривожності Бека в матерів і показниками за шкалою KINDL у дітей. **Висновки.** Підвищена поширеність психопатології та зниження якості життя були чітко продемонстровані в дітей із целиакією. Погіршення психосоціальної адаптації матері значною мірою пов'язане з депресивними симптомами в дітей із целиакією.

Ключові слова: целиакія; якість життя; безглютенова дієта; психопатологія; діти; підлітки



Динаміка запальних змін слизової оболонки шлунка у дітей із виразкою дванадцятипалої кишки

Резюме. Актуальність. Проблема захворювань органів травлення у дітей залишається досить актуальною у зв'язку з високою поширеністю та наявністю атипових симптомів і супутніх хвороб, патогенетично пов'язаних із кислото залежними захворюваннями. **Мета:** вивчити динаміку запальних змін слизової оболонки у дітей із виразкою дванадцятипалої кишки (ВДПК). **Матеріали та методи.** Обстежено 106 дітей віком від 10 до 18 років із ВДПК. Для верифікації діагнозу всім дітям проводили ендоскопію, рН-метрію, морфологічне дослідження гастробіоптатів, дослідження на *Helicobacter pylori* (*H.pylori*). **Результати.** У 49,1 % дітей із ВДПК діагностували порушення моторно-евакуаторної функції у вигляді дуоденогастрального і/або гастро-езофагеального рефлюксів, у 81,1 % — *H.pylori*. Переважали еритематозні зміни слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. У 92,4 % хворих діагностували хронічний неатрофічний гастрит та/або гастродуоденіт із різним ступенем вираженості запального процесу, у 7,6 % дітей — хронічний атрофічний гастрит. Виявлені зниження висоти та ознаки десквамації поверхневого епітелію, у 72,3 % — розвиток зернистої дистрофії, у 6,9 % пацієнтів без інфікування *H.pylori* та у 57,5 % інфікованих *H.pylori* — нейтрофільну інфільтрацію слизової оболонки. У динаміці через 3 місяці висота поверхневого епітелію та частота десквамативних змін знижувалися, а проліферація залозистого епітелію підвищувалася на 12,4 %. **Висновки.** Морфологічні зміни в біоптатах слизової оболонки шлунка відрізняються залежно від наявності інфекції *H.pylori* та частково зберігаються через 3 місяці після проведеного лікування.

Ключові слова: діти; виразка дванадцятипалої кишки; запалення слизової оболонки

Вступ

Незважаючи на великі успіхи, досягнуті в дитячій гастроентерології, проблема захворювань органів травлення у дітей залишається досить актуальною у зв'язку зі значною поширеністю, а також зміною феноменології в сучасних умовах [1]. Хвороби шлунково-кишкового тракту займають у даний час друге місце у структурі загальної захворюваності дітей, поступаючись лише патології бронхолегеневої системи. Більшість дитячих гастроентерологів відзначають наявність феномена «айсберга» при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, коли більше половини хворих, які мають ознаки даної патології, не звертаються за медичною допомогою і їм не встановлюється своєчасно діагноз [2].

На сьогодні добре відомо, що виразка дванадцятипалої кишки (ВДПК) розглядається як хронічне реци-

дивуюче захворювання, що характеризується формуванням виразкового дефекту у дванадцятипалій кишці (ДПК) на тлі запальних змін слизової оболонки шлунка і ДПК, схильне до прогресування, із залученням у патологічний процес інших органів і систем, розвитком ускладнень, що загрожують життю хворого. Все це призводить до значного зниження якості життя хворих [3], збільшення інвалідизації дитячого, а в подальшому і дорослого населення [4, 5]. Крім того, проблема в даний час виходить за рамки гастроентерології та вимагає уваги лікарів інших спеціальностей: ендокринологів, неврологів, кардіологів, пульмонологів, отоларингологів, хірургів і навіть онкологів. Це пов'язано перш за все з наявністю безлічі атипових симптомів і супутніх хвороб, патогенетично пов'язаних із кислото залежними захворюваннями. В етіології ВДПК значиму роль

відіграє інфікування слизової оболонки *Helicobacter pylori* (*H.pylori*). Феномен запалення в слизовій оболонці шлунка не тільки універсальний для всіх клінічних форм, асоційованих із хелікобактерною інфекцією, але й специфічний, оскільки такий вид дифузного запального процесу в даній екологічній ніші не здатний викликати жоден інший збудник [6]. Характерною особливістю *H.pylori*-індукованого запалення є масивна нейтрофільна інфільтрація слизової [7, 8]. Нейтрофіли — дуже рухливі клітини, що мають швидку реакцію на хемотаксичні й активаційні стимули. Зазвичай вони рекрутуються з кровотоку в тканини на ранніх стадіях інфекції і першими зустрічають антигени, які проникли через захисні механізми організму [9, 10]. Макрофаги з'являються в більш пізній час. Той факт, що при *H.pylori*-інфікуванні нейтрофіли протягом тривалого часу перевершують чисельністю макрофаги, дозволив припустити наявність *H.pylori*-індукованого стану особливого типу, так званого хронічного гострого запалення [11–14]. У зв'язку з тим, що *H.pylori*-інфекція індукує значну нейтрофілну інфільтрацію, було припущено, що *H.pylori*-індуковані пошкодження є нейтрофілопосередкованими [15, 16]. Підтвердження цього зв'язку є спостереження, що великі пошкодження слизової пов'язані з тяжкістю *H.pylori*-інфекції та нейтрофільною інфільтрацією.

Мета дослідження: вивчити динаміку запальних змін слизової оболонки у дітей із ВДПК.

Матеріали та методи

Групу спостереження становили 106 дітей віком від 10 до 18 років із верифікованою ВДПК, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічних відділеннях Чернівецької обласної та міської дитячих лікарень. Для верифікації діагнозу всім дітям проводили фіброскопії дуоденоскопію (ФЕГДС), внутрішньошлункову рН-метрію, серологічне (з метою виявлення інфікування *H.pylori*) та морфологічне дослідження (матеріал забирали з антрального відділу шлунка). Гастробіоптати фіксували у 10% нейтральному забуференому формаліні з подальшою заливкою в парафін. Депарафінізовані серійні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. Забарвлені препарати вивчали під мікроскопом (об'єктив $\times 90$, окуляр $\times 10$). Морфологічну оцінку стану слизової оболонки антрального відділу шлунка здійснювали за схемою: висота і форма поверхневого й залозистого епітелію; наявність ознак дистрофії і проліферації; вміст просвіту залоз; клітинна інфільтрація і її характер; наявність набряку. Результати дослідження трактували за сіднейською системою [17]. Критеріями включення були наявність патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, хронічний гастродуоденіт, виразка дванадцятипалої кишки). Діагноз встановлювався відповідно до критеріїв діагностики уніфікованого протоколу надання медичної допомоги дітям (наказ МОЗ України від 29.01.2013 року). У всіх пацієнтів отримана інформована згода. Статистичну обробку результатів проведено з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel. Для кожної групи до-

сліджень, які мали нормальний розподіл, вираховували середню арифметичну величину (M) та похибку середньої арифметичної (m) ($M \pm m$). Якісні показники наводили у вигляді абсолютних значень та частки (у відсотках) від загальної кількості за вибіркою чи у групі. Оцінка вірогідності здійснювалася за допомогою критерію Стюдента (t). Різниця вважалася вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Проведений генеалогічний аналіз виявив, що у 39,6 % (42 дітей) спостережень матері пацієнтів страждали від гастроентерологічної патології, у 26,6 % (29 дітей) — батьки. Серед родичів другого ступеня споріднення по жіночій лінії захворювання травного тракту відзначали у 20,7 % (22 дітей) випадків, по чоловічій лінії — у 16,9 % (19 дітей).

При проведенні ендоскопічного дослідження у 49,1 % дітей діагностували порушення моторно-евакуаторної функції у вигляді дуоденогастрального і/або гастроезофагеального рефлюксів. Серед порушень моторно-евакуаторної функції вірогідно частіше виявляли дуоденогастральний (30,1 %), ніж гастроезофагеальний (18,7 %), рефлюкс.

Дослідження на *H.pylori* встановило позитивний результат у 81,1 % дітей із ВДПК. За результатами ФЕГДС було встановлено, що у дітей із ВДПК переважали еритематозні зміни слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. Гіпертрофічна гастропатія у поєднанні з еритематозними змінами ДПК була відмічена у 16,9 % дітей. Ерозивні зміни слизової оболонки шлунка були виявлені у 21,3 %. У переважній більшості хворих дітей (92,4 %) діагностували хронічний неатрофічний гастрит та/або гастродуоденіт із різним ступенем вираженості запального процесу (рис. 1), у 7,6 % дітей — хронічний атрофічний гастрит.

В антральному відділі шлунка були відмічені порушення рельєфу слизової оболонки у вигляді вкорочення ямок і сплюснення валиків, явища периваскулярного набряку, повнокров'я судин. Більш виражені відхилення реєструвалися в дітей із ВДПК, асоційованою з *H.pylori*, з переважанням помірних і виражених запальних змін слизової оболонки шлунка. Це

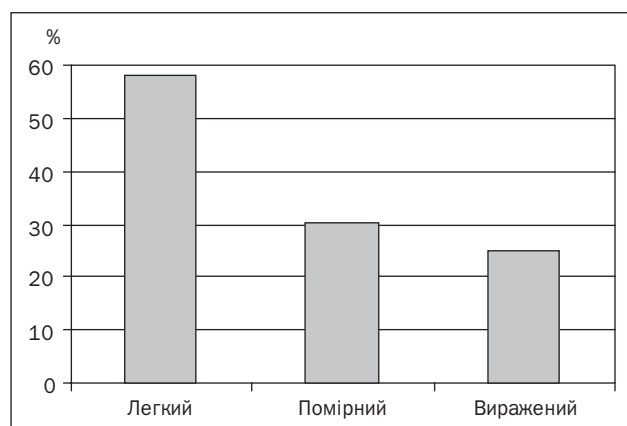


Рисунок 1. Розподіл дітей за ступенем запального процесу в слизовій оболонці

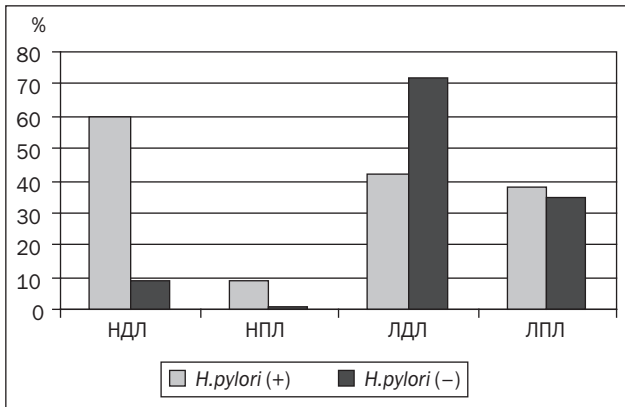


Рисунок 2. Динаміка кількості нейтрофілів і лімфоцитів у біоптатах слизової оболонки шлунка: НДЛ — нейтрофіли до лікування; НПЛ — нейтрофіли після лікування; ЛДЛ — лімфоцити до лікування; ЛПЛ — лімфоцити після лікування

свідчить про те, що інфікування даним збудником може посилювати запальні зміни у слизовій оболонці шлунка.

Морфологічне дослідження виявило в усіх випадках ознаки катарального гастриту. Встановлено зниження висоти поверхневого епітелію, яка в середньому становила $15,1 \pm 8,3$ мкм. У 67,9 % обстежених встановлено ознаки десквамації поверхневого епітелію. Середня висота залозистого епітелію становила $23,9 \pm 5,7$ мкм. Нормальна форма епітелію реєструвалася у більшості випадків (67,8 %). Варто зауважити, що у 72,3 % зразків в епітеліальних клітинах характерним був розвиток зернистої дистрофії, однак при цьому траплялася незначна кількість клітин із ознаками балонної дистрофії і некрозу. Нейтрофільна інфільтрація слизової оболонки була відзначена у 6,9 % пацієнтів без інфікування *H. pylori* та у 57,5 % інфікованих *H. pylori*. Проліферативні зміни залозистого епітелію встановлені у 45,2 % випадків. Порушення мікроциркуляції у вигляді крововиливів і мікротромбозів були діагностовані у 56,6 % випадків.

Повторне ендоскопічне та морфологічне дослідження було проведено через 3 місяці після лікування. Кількість позитивних випадків діагностики *H. pylori* становила 30,1 %. Привертало увагу збільшення кількості пацієнтів із ознаками езофагіту (у 7,5 % дітей реєструвалися ендоскопічні ознаки езофагіту 2-го ступеня, у 12,3 % — 1-го ступеня). Частка випадків дуоденогастрального рефлюксу збільшилася на 2,8 % і становила 34,9 %.

Частота виявлення в препаратах пластів циліндричного епітелію і його проліферації в динаміці практично не змінювалася. Клітинна інфільтрація була представлена нейтрофілами і лімфоцитами. Середня кількість лімфоцитів знижувалася в неінфікованих *H. pylori* з 71,6 до 33,9 % випадків, у інфікованих *H. pylori* — майже не змінювалася. Варто відзначити значне зниження кількості нейтрофілів після антихелікобактерної терапії у пацієнтів із *H. pylori*-інфекцією (рис. 2).

Морфологічні зміни в біоптатах слизової оболонки антрального відділу шлунка наведені на рис. 3.

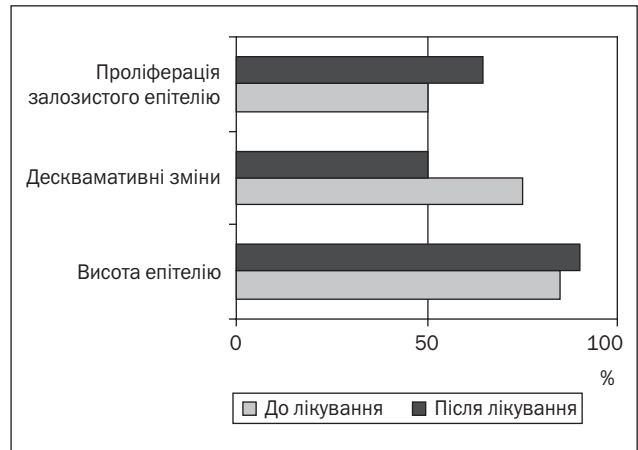


Рисунок 3. Динаміка частоти відхилень показників від норми

Аналіз морфологічних вимірювань показав, що висота поверхневого епітелію порівняно з даними первинного обстеження знижувалася на 3,5 мкм ($15,1 \pm 8,3$ мкм до $11,6 \pm 4,9$ мкм). Частота десквамативних змін епітелію зменшувалася на 22,7 %, а проліферація залозистого епітелію підвищувалася на 12,4 %.

Висновки

1. При морфологічному дослідженні у більшості дітей був діагностований хронічний неатрофічний гастрит із помірним ступенем запалення слизової оболонки.

2. Морфологічні зміни в біоптатах слизової оболонки шлунка відрізняються залежно від наявності інфекції *H. pylori* та зберігаються через 3 місяці після проведеного лікування.

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. Степанов Ю.М., Скирда І.Ю., Петішко О.П. Хвороби органів травлення — актуальна проблема клінічної медицини. Гастроентерологія. 2019. 53(1). 1-6. doi: 10.22141/2308-097.53.1.2019.163450.
2. Шекера О.Г., Мельник Д.В. Поширеність серед дітей хвороб органів травлення та виразкової хвороби дванадцятипалої кишки — актуальна проблема сімейної медицини. Сімейна медицина. 2017. 1(69). 16-20.
3. Мельник Д.В. Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки у дітей шкільного віку (огляд літератури). Сімейна медицина. 2018. 3(77). 125-129.
4. Тищенко Д.В., Матвеева О.В., Черненко Ю.В., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б. Клинико-морфологическое исследование хронического дуоденита у детей. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8. № 3. 799-803.
5. Боброва В.І., Воробієнко Ю.І., Кошова А.О. Морфо-функціональні особливості хронічної гастродуоденальної патології у дітей,

які палять. *Международ. журн. педиатрии, акушерства и гинекол.* 2013. 4(2). 34-38.

6. Baj J., Forma A., Sitarz M. et al. *Helicobacter pylori* Virulence Factors-Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. *Cells*. 2020. 10(1). 27. doi: 10.3390/cells10010027.

7. Burkitt M.D., Duckworth C.A., Williams J.M., Pritchard D.M. *Helicobacter pylori*-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. *Dis. Model. Mech.* 2017. 10(2). 89-104. doi: 10.1242/dmm.027649.

8. Bertaux-Skeirik N., Feng R., Schumacher M.A. et al. CD44 plays a functional role in *Helicobacter pylori*-induced epithelial cell proliferation. *PLoS Pathog.* 2015. 11(2). E1004663. doi: 10.1371/journal.ppat.1004663.

9. Panarese A., Galatola G., Armentano R. et al. *Helicobacter pylori*-induced inflammation masks the underlying presence of low-grade dysplasia on gastric lesions. *World J. Gastroenterol.* 2020. 26(26). 3834-3850. doi: 10.3748/wjg.v26.i26.3834.

10. Mera R.M., Bravo L.E., Camargo M.C. et al. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut*. 2018. 67. 1239-1246.

11. Panarese A., Shahini E., Pesce F., Caruso M.L. Detection of lesions in *Helicobacter Pylori* gastritis before and after eradication by expert endoscopists. *UEG J.* 2018. 6. A734.

12. Gonciarz W., Krupa A., Hinc K. et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection and different *H. pylori* components on the proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells and fibroblasts. *PLoS One*. 2019. 14(8). E0220636. doi: 10.1371/journal.pone.0220636.

13. Gobert A.P., Wilson K.T. Human and *Helicobacter pylori* Interactions Determine the Outcome of Gastric Diseases. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2017. 400. 27-52. doi: 10.1007/978-3-319-50520-6_2.

14. Sgouras D.N., Trang T.T., Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 2015. 20(1). 8-16. doi: 10.1111/hel.12251/.

15. Sun H., Yuan H., Tan R. et al. Immunodominant antigens that induce Th1 and Th17 responses protect mice against *Helicobacter pylori* infection. *Oncotarget*. 2018. 9(15). 12050-12063. doi: 10.18632/oncotarget.23927.

16. Joo M. Rare Gastric Lesions Associated with *Helicobacter pylori* Infection: A Histopathological Review. *J. Pathol. Transl. Med.* 2017. 51(4). 341-351. doi: 10.4132/jptm.2017.04.03.

17. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996. 20. 1161-1181.

Отримано/Received 29.04.2021

Рецензовано/Revised 11.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.05.2021 ■

Information about authors

T.V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

P. Moldovan, PhD-student at the Department of pediatrics Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

L.Yu. Khlunovska, PhD, Assistant at the Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

I.Ya. Lozyuk, PhD, Assistant at the Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

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.

T.V. Sorokman, P.M. Moldovan, L.Yu. Khlunovska, I.Ya. Lozyuk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Dynamics of inflammatory changes of the gastric mucosa in children with duodenal ulcer

Abstract. Background. The problem of gastrointestinal diseases in children remains quite relevant due to the high prevalence and presence of atypical symptoms and comorbidities pathogenetically associated with acid-dependent diseases. The purpose was to study the dynamics of inflammatory changes of the mucous membrane in children with duodenal ulcer (DU). **Materials and methods.** One hundred and six children aged 10 to 18 years with DU were examined. To verify the diagnosis, all children underwent endoscopy, pH-metry, morphological examination of gastrobiopsy samples, examination for *Helicobacter pylori* (*H.pylori*). **Results.** 49.1 % of children with DU were diagnosed with impaired motor-evacuatory function in the form of duodenogastric and/or gastroesophageal reflexes, 81.1 % of patients presented with *H.pylori* was determined. Erythematous changes of the gastric and duodenal mucosa predominated. 92.4 % of patients were diagnosed

with chronic non-atrophic gastritis and/or gastroduodenitis with varying degrees of inflammation, 7.6 % of children — chronic atrophic gastritis. There was a decrease in height and signs of desquamation of the superficial epithelium, in 72.3 % — the development of granular dystrophy, in 6.9 % of patients without *H.pylori* infection and in 57.5 % of *H.pylori* infected — neutrophilic infiltration of the mucous membrane. In the dynamics after 3 months, the height of the superficial epithelium and the frequency of desquamative changes decreased, and the proliferation of the glandular epithelium 12.4 % increased. **Conclusions.** Morphological changes in biopsies of the gastric mucosa differ depending on the presence of *H.pylori* infection and partially persist for 3 months after treatment.

Keywords: children; duodenal ulcer; inflammation of the mucous membrane

Прогнозування розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання

Резюме. *Мета дослідження* — рандомізація патогенетичних факторів, що зумовлюють ризик розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, та створення математичної моделі прогнозування її розвитку. **Матеріали та методи.** Групи дослідження включали 80 дітей, середній вік пацієнтів — $1,6 \pm 0,3$ року. Основну групу становили 40 дітей, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання респіраторного тракту, що з урахуванням гематологічної картини була розділена на дві підгрупи: перша підгрупа — 26 дітей з анемією запалення, яка була визначена на 4–5-й день від початку захворювання; друга підгрупа — 14 дітей без анемії. Група порівняння — 20 дітей із залізодефіцитною анемією без запальних проявів. Контрольна група — 20 умовно здорових дітей. Для виявлення ознак, які найбільшою мірою пов'язані з розвитком анемії запалення, використовувався метод факторного аналізу. Основою моделювання для підбору факторних комплексів була обрана кореляційна матриця Спірмена з подальшим визначенням факторного навантаження. Аналіз прогностичної значущості окремих ознак як факторів ризику розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, проводили на основі розрахунку показника відносного ризику (RR) у таблицях спряженості 2×2 з визначенням 95% довірчих інтервалів та критерію χ^2 Пірсона. До найбільш значущих факторів були віднесені інформативні ознаки зі значенням RR більше за 1,0. Для прогнозування ймовірності розвитку анемії запалення використовувався метод бінарної логістичної регресії. **Результати.** У результаті проведеного факторного аналізу було виокремлено 5 факторів, які мають власні значення більше від 1,0 та описують 70,5 % загальної дисперсії змінних, що вивчалися. Фактор 1 — фактор метаболізму заліза описував 21,5 % загальної дисперсії та включав 2 змінні: кількість еритроцитів та рівень гепсидину. Фактор 2 — фактор анемії описував 14,6 % загальної дисперсії та включав рівень гемоглобіну. Фактор 3 — фактор оксидативного стресу описував 12,7 % загальної дисперсії та включав 2 змінні: вміст нітротирозину та рівень інтерлейкіну-6. Фактор 4 — прозапальний фактор описував 12,2 % загальної дисперсії та включав дані щодо вмісту фосфоліпази A2 та тяжкості перебігу запального захворювання. Фактор 5 — фактор депонування заліза описував 8,9 % загальної дисперсії та включав дані щодо вмісту феритину. На наступному етапі, розрахувавши показник RR, ми визначили 5 факторів ризику, що мають найбільший вплив на розвиток анемії запалення: вміст феритину ($\geq 73,2 \pm 4,6$ нг/мл), наявність грамнегативної мікрофлори як бактеріального агента, що викликала розвиток запального захворювання, наявність фебрильної лихоманки в пацієнта, повторний епізод запального захворювання, рівень гепсидину ($\geq 1,9 \pm 0,11$ нг/мл). **Висновки.** На підставі результатів проведеного факторного аналізу було сформовано прогностичну модель щодо розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання. За результатами факторного аналізу встановлено, що провідний внесок у патогенез розвитку анемії запалення робили порушення метаболізму заліза на тлі запального процесу, у тому числі процесів депонування заліза, оксидативного стресу та рівня інтерлейкіну-6. Визначені фактори ризику та результати прогностичного моделювання доцільно використовувати щодо групи високого ризику розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

Ключові слова: анемія запалення; гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання; діти

Вступ

Патофізіологія анемії запалення багатофакторна [1]. Процес еритропоезу порушується внаслідок дії запальних цитокінів, які знижують проліферацію еритроїдних попередників і рівень еритропоєтину [2]. Крім того, знижується рівень сироваткового заліза при анемії запалення у відповідь на підвищення синтезу гепсидину, що є маркером метаболізму заліза в організмі. Він викликає деградацію феропортину, експортера заліза, що призводить до секвестрації заліза всередині клітин і подальшого зниження вмісту заліза в плазмі [3]. Однак ми припускаємо, що в разі розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, розуміння ланок її патогенезу та, як наслідок, чинників, які визначають ризик її розвитку, може значно розширюватися.

Мета дослідження — рандомізація патогенетичних факторів, що зумовлюють ризик розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, та створення математичної моделі прогнозування її розвитку.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 80 дітей віком від 1 місяця до 3 років (середній вік пацієнтів становив $1,6 \pm 0,3$ року). Основну групу становили 40 дітей, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання респіраторного тракту. З урахуванням гематологічної картини основна група була розділена на дві підгрупи. До складу першої підгрупи увійшли 26 дітей з анемією запалення, що була визначена на 4–5-й день від початку захворювання шляхом загального аналізу крові. Другу підгрупу становили 14 дітей без анемії. Група порівняння представлена 20 дітьми із залізодефіцитною анемією без запальних проявів. До складу контрольної групи увійшли 20 умовно здорових дітей. Групи спостереження були репрезентативні за віком і статтю дітей. Ураховувалися строки госпіталізації дитини та початок застосування антибактеріальної терапії від початку захворювання. Для визначення тяжкості перебігу гострого бронхіту було використано шкалу Acute Bronchitis Severity Score (ABSS) [5]. Для визначення тяжкості перебігу гострої пневмонії було застосовано шкалу Pediatric Respiratory Severity Score (PRESS) [6].

Було проведено визначення вмісту нітротирозину, феритину, фосфоліпази A2, інтерлейкіну-6, гепсидину, еритропоєтину, вітаміну D шляхом імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів: Nitrotyrosine, ELISA (Hucult Biotech); Ferritin ELISA (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Німеччина); Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit For Phospholipase A2 Lipoprotein Associated (LpPLA2); Human IL-6 (Interleukin-6) ELISA Kit (Elabscience Biotechnology Inc., США); Human Heps (Hepcidin) ELISA Kit (Elabscience, США); EPO (Erythropoietin) ELISA (Biomerica, Ні-

меччина); 25OH Vitamin D Total ELISA (DIAsource ImmunoAssays S.A., Бельгія).

Вміст сироваткового заліза було визначено біохімічним методом на аналізаторі Midray BS-200. Визначення загальної здатності зв'язування заліза сироватки крові було виконано біохімічним методом на аналізаторі Midray BS-200 з використанням комерційного набору CORMAY IBC (PZ CORMAY S.A., Польща).

Математичний аналіз та статистична обробка даних проводились із використанням ліцензійного пакета програм Statistica for Windows 13.0 (JPZ8041382130ARCN10-J) та IBM SPSS Statistics v.23. Застосовували метод кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Для виявлення ознак, які найбільшою мірою пов'язані з розвитком анемії запалення, використовувався метод факторного аналізу. Основною моделювання для підбору факторних комплексів була обрана кореляційна матриця Спірмена з подальшим визначенням факторного навантаження показників, що вивчалися. Для вибірки показників із високим факторним навантаженням на комплекс (понад 0,7) використовували метод ортогонального обертання VARIMAX. Факторний аналіз із використанням обертання VARIMAX виконаний з урахуванням результатів початкового аналізу та використанням для опису дисперсії масиву даних головних компонент. Для виявлення стійких груп факторів, що характеризуються спільністю досліджуваних параметрів для всієї вибірки, проводився кластерний аналіз. Процедура класифікації об'єктів здійснювалася за допомогою ієрархічної кластеризації методом центроїдної кластеризації, графічне відображення якого було продемонстровано побудовою дендрограми. Мірою відстані між сформованими кластерами була евклідова відстань. Аналіз прогностичної значущості окремих ознак як факторів ризику розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, проводили на основі розрахунку показника відносного ризику (RR) у таблицях спряженості 2×2 з визначенням 95% довірчих інтервалів (95% ДІ) та критерію хі-квадрат Пірсона (χ^2). До найбільш значущих факторів були віднесені інформативні ознаки зі значенням RR більше за 1,0. Для прогнозування ймовірності розвитку анемії запалення використовувалося рівняння логістичної регресії: $p = 1/(1 + \exp(-z))$, 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. Якщо розраховане значення $p \geq 0,5$, то даного хворого слід віднести до групи ризику щодо розвитку анемії запалення. Якщо ж розраховане значення $p < 0,5$, то ймовірність розвитку анемії запалення досить низька. Якість побудованої моделі оцінювали за її чутливістю та специфічністю [7]. Статистичну значущість моделі оцінювали за Omnibus Test (універсальний критерій коефіцієнтів) та прогностичною категоріальною валідністю тесту.

Проведені дослідження відповідали етичним нормам інституційного та національного дослідницького комітету, Гельсінській декларації 1964 року, включно з наступними поправками, й етичним стандартам. Інформовану згоду було отримано від батьків кожного пацієнта, залученого в дослідження. Повні дані, надані батьками дітей, які перебували під спостереженням, і лікарями, підтверджують результати дослідження, є конфіденційними і загальнонедоступними.

Результати та обговорення

Ми провели аналіз взаємозв'язків між показниками, які, імовірно, мали б значення щодо розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання. Ми виокремили такі потенційні предиктори: вік пацієнта, день захворювання та тяжкість перебігу, тривалість антибактеріальної терапії, показники гемограми (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, сироваткове залізо, загальна залізов'язуюча здатність сироватки крові, коефіцієнт насичення трансферину залізом) та вміст нітротирозину, феритину, фосфоліпази A₂, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), гепсидину, еритропоєтину, вітаміну D.

У результаті проведеного факторного аналізу було виокремлено 5 факторів, які мають власні зна-

чення більше 1 та описують 70,5 % загальної дисперсії змінних, що вивчалися (табл. 1).

На наступному етапі дослідження, використовуючи метод головних компонент, було створено матрицю факторних навантажень (табл. 2).

Згідно з отриманими результатами, найбільшої значущості набував фактор 1, що описував 21,5 % загальної дисперсії та включав 2 змінні з провідним факторним навантаженням: кількість еритроцитів (факторне навантаження $-0,835$) та рівень гепсидину (факторне навантаження $-0,870$). Умовно даний фактор був позначений як фактор метаболізму заліза. Його першочергове фундаментальне значення в розвитку анемії запалення є цілком закономірним. Адже збільшення рівня гепсидину зумовлює обмеження пулу позаклітинного заліза, запобігання його вивільненню з клітин та доступності для еритропоєзу, призводить до секвестрації заліза в кишечнику. Даний процес є можливим за рахунок депонування заліза в клітинах ретикулоендотеліальної системи [3]. У відповідь на даний процес маніфестує анемія залізоперерозподільного генезу [2]. Індукований гепсидином стан залізодефіциту виступає як механізм імунного захисту для зменшення доступності заліза для позаклітинних бактеріальних агентів [8]. Тож логічним виглядає визначення наступного фактора. Другий фактор описував 14,6 % загальної

Таблиця 1. Величина загальної дисперсії змінних, що представлена 5 провідними факторами

Фактор	Власні значення	Загальна дисперсія, %	Кумулятивний відсоток
1	2,790	21,465	21,465
2	1,906	14,665	36,131
3	1,656	12,740	48,871
4	1,588	12,213	61,084
5	1,225	9,425	70,510

Таблиця 2. Розрахункові факторні навантаження на показники, що вивчалися, у дітей раннього віку, хворих на гострі бактеріальні захворювання органів дихання, що супроводжувалися анемією запалення

Показник	Факторні навантаження				
	1	2	3	4	5
Нітротирозин			0,840		
Феритин					0,908
Фосфоліпаза A ₂				0,713	
ІЛ-6			0,772		
Гемоглобін		$-0,745$			
Тяжкість захворювання				$-0,844$	
Еритроцити	$-0,835$				
Гепсидин	0,870				

дисперсії та включав рівень гемоглобіну (факторне навантаження $-0,745$). Умовно даний фактор був позначений як фактор анемії.

Третій фактор описував 12,7 % загальної дисперсії та включав 2 змінні з провідним факторним навантаженням: вміст нітритозину (факторне навантаження $0,840$) та рівень ІЛ-6 (факторне навантаження $0,772$). Умовно даний фактор був позначений як фактор оксидативного стресу. Секвестрація заліза призводить до недостатнього транспортування кисню в тканини, що, зі свого боку, зумовлює збільшення концентрації медіаторів запалення, у відповідь на функціонування яких спостерігається генерація активованих кисне- та азотовмісних метаболітів, які призводять до посилення оксидативного стресу в організмі. У низці інших медіаторів запалення ІЛ-6 безпосередньо впливає на гепатоцити, стимулюючи синтез гепсидину [9], порушує захоплення заліза еритроїдними попередниками та сприяє збереженню заліза в макрофагах шляхом стимуляції експресії феритину [10].

Четвертий фактор описував 12,2 % загальної дисперсії та включав дані щодо вмісту фосфоліпази A_2 (факторне навантаження $-0,713$) та тяжкості перебігу запального захворювання (факторне навантаження $-0,772$). Умовно даний фактор був позначений як прозапальний фактор. Адже однією з найбільш помітних функцій фосфоліпази A_2 є її здатність ініціювати запальну відповідь. Фосфоліпаза A_2 при гідролізі окислених фосфоліпідів призводить до утворення медіаторів запалення — лізофосфатидилхоліну й окислених жирних кислот [11]. Окрім того, слід зазначити, що грамнегативні бактерії з широким спектром специфічності містять на зовнішній мембрані фосфоліпазу A_2 [12].

П'ятий фактор описував 8,9 % загальної дисперсії та включав дані щодо вмісту феритину (факторне навантаження $0,908$). Умовно даний фактор був позначений як фактор депонування заліза. Складно переоцінити роль феритину в розвитку анемії залізоперерозподільного генезу. Адже прозапальні цитокіни, ініціювавши механізм перерозподілу заліза, індукують експресію феритину, що є основним цитоплазматичним протеїном депо заліза в ретикулоендотеліальній системі [13]. Феритин відображає стан заліза в організмі, що з урахуванням захисного механізму депонування при анемії запалення не досягає критично низьких показників [14].

З урахуванням отриманих даних факторного аналізу було виконано кластерний аналіз провідних патогенетичних факторів. За результатами ієрархічного кластерного аналізу, визначену низку патогенетичних факторів розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, було диференційовано на 2 кластери (рис. 1).

Дані ієрархічного кластерного аналізу демонструють, що на початковому етапі формується асоціативний взаємозв'язок між рівнем гемоглобіну та вмістом феритину в сироватці крові (кластер 1).

Далі за результатами кластерного аналізу сформовано агломерацію між прозапальними маркерами (фосфоліпаза A_2 та ІЛ-6), тяжкістю перебігу запального захворювання, маркером метаболізму заліза гепсидином і, що є цілком логічним, кількістю еритроцитів (кластер 2).

Для уточнення структурних взаємозв'язків, що мають патогенетичне значення для розвитку анемії запалення, ми провели кореляційний аналіз змінних, який продемонстрував наявність значущих взаємозв'язків між усіма визначеними чинниками, що впливають на патогенез розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання (рис. 2).

З огляду на ймовірну роль великої кількості факторів у розвитку анемії запалення в дітей, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, на наступному етапі дослідження ми проаналізували на підставі розрахунку RR вплив анамнестичних (стать дитини, вік пацієнта, акушерський анамнез матері, повторний епізод запального захворювання) факторів, даних лабораторних досліджень (вміст феритину, гепсидину, вітаміну D_3 , еритропоєтину, заліза, залізовв'язує здатність сироватки крові, насичення трансферіном заліза, особливості патогенної мікрофлори, лейкоцитарна формула), особливостей клінічного перебігу захворювання (тяжкість захворювання, лихоманка, тривалість захворювання, початок антибактеріальної терапії). Ми визначили 5 факторів ризику, що мають найбільший вплив на розвиток анемії запалення в дітей, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання. Під час роботи було

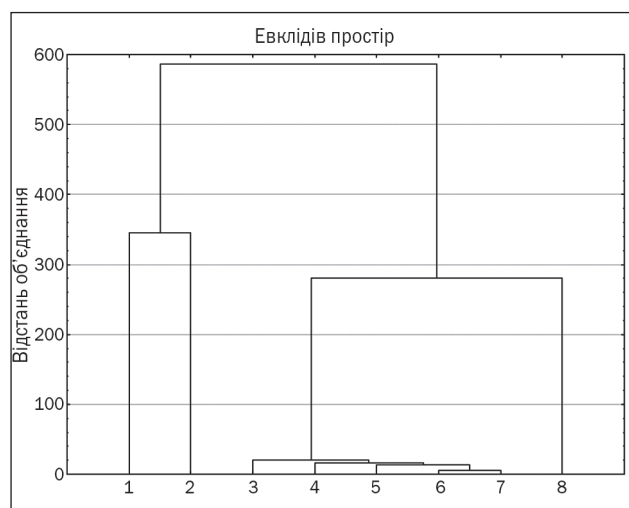


Рисунок 1. Дендрограма кластерного аналізу провідних патогенетичних чинників розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання

Примітки: 1 — гемоглобін; 2 — феритин; 3 — фосфоліпаза A_2 ; 4 — ІЛ-6; 5 — еритроцити; 6 — тяжкість перебігу запального захворювання; 7 — гепсидин; 8 — нітритозин.

виключено ті фактори, відносний ризик яких становив 1,0 та менше, що дозволило вважати їх мало-значущими (табл. 3).

Методом бінарної логістичної регресії було створено математичну модель прогнозування розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

За результатами проведеної логістичної регресії модель прогнозу ймовірності розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, мала вигляд рівняння:

$$Z = 1 / (1 + \exp(-2,2629 + 0,03314X_1 - 0,09066X_2 + 0,494X_3 + 0,2473X_4 + 0,00534X_5)),$$

де коефіцієнти регресії для кожної з маркерних ознак подані для кожної змінної X_1-X_5 , а коефіцієнт $-2,2629$ є константою: X_1 — феритин (коефіцієнт регресії 0,03314); X_2 — грамнегативна мікрофлора збудника захворювання (коефіцієнт регресії 0,09066); X_3 — фебрильна лихоманка (коефіцієнт регресії 0,097); X_4 — повторний епізод захворювання (коефіцієнт регресії 0,494); X_5 — гепсидин (коефіцієнт регресії 0,00534).

Якщо розраховане значення $p \geq 0,5$, то пацієнта слід віднести в групу хворих, в яких з високою ймовірністю може розвинутися анемія запалення. При значенні $p < 0,5$ імовірність розвитку анемії запалення низька.

Класифікаційна здатність моделі визначалася за даними навчальної вибірки і становила 74,8 %.

Таблиця 3. Предиктори розвитку анемії запалення в дітей, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання

Фактори ризику	RR	95% ДІ RR		χ^2	
		Min	Max	χ^2	p
Феритин	2,333	1,161	4,691	5,584	0,019
Грамнегативна мікрофлора збудника захворювання	4,118	1,107	15,315	4,800	0,029
Фебрильна лихоманка	4,188	1,458	12,032	6,400	0,012
Повторний епізод захворювання	1,866	1,030	3,380	6,667	0,010
Гепсидин	4,000	1,042	15,358	6,667	0,010

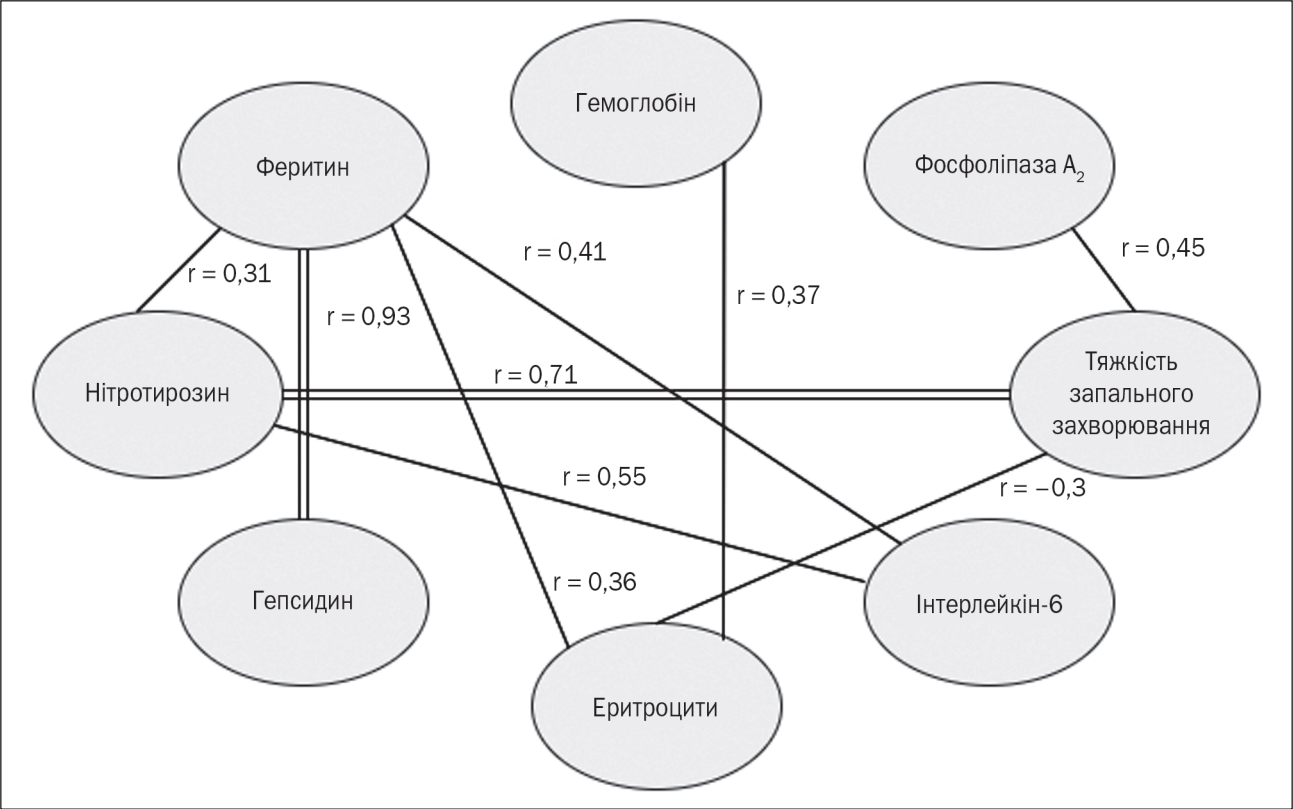


Рисунок 2. Кореляційна матриця факторів, що впливають на розвиток анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання

Чутливість моделі дорівнювала 78,3 %, а специфічність — 80,5 %. Результати Omnibus Test (універсальний критерій коефіцієнтів моделі) підтвердили статистичну значущість даної моделі ($\chi^2 = 32,325$; $df = 5$; $p = 0,015$). Коефіцієнт прогностичної категоріальної валідності тесту становив $r = 0,62$.

Таким чином, установлення факторів ризику в дитини, хворої на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, щодо розвитку анемії запалення за допомогою результатів запропонованого рівняння логістичної регресії дозволяє спрогнозувати вірогідність її маніфестації. Отримані результати дослідження мають значення для лікувально-профілактичної тактики щодо конкретного пацієнта з метою запобігання виникненню та/або прогресуванню анемії запалення.

Висновки

1. На підставі результатів проведеного факторного аналізу було сформовано прогностичну модель щодо розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

2. За результатами факторного аналізу встановлено, що провідний внесок у патогенез розвитку анемії запалення робили порушення метаболізму заліза на тлі запального процесу, у тому числі процесів депонування заліза, оксидативного стресу та рівня інтерлейкіну-6.

3. Основними факторами ризику, що мали вплив на розвиток анемії запалення в дітей, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання, є вміст феритину ($\geq 73,2 \pm 4,6$ нг/мл), наявність грамнегативної мікрофлори як бактеріального агента, що викликав розвиток запального захворювання, наявність фебрильної лихоманки в пацієнта, повторний епізод запального захворювання, рівень гепсидину ($\geq 1,90 \pm 0,11$ нг/мл).

4. Визначені фактори ризику та результати прогностичного моделювання доцільно використовувати щодо групи високого ризику розвитку анемії запалення в дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання органів дихання.

Інформація про фінансування. Робота виконана у рамках науково-дослідницької роботи кафедри «Активність ендогенних антимікробних пептидів у дітей з гострими та рецидивуючими захворюваннями органів дихання», номер держреєстрації 0116U005346.

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

Список літератури

1. Boshuizen M., van Bruggen R., Zaat S., Schultz M., Aguilera E., Motos A. et al. Development of a model for anemia of inflammation that is relevant to critical care. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2019. 7(S1). <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0261-2>.
2. Ganz T. Anemia of Inflammation. *New England Journal of Medicine*. 2019. 381(12). 1148–1157. <https://doi.org/10.1056/nejmra1804281>.
3. Meyron-Holtz E. Mammalian Tissue Oxygen Levels Modulate Iron-Regulatory Protein Activities in Vivo. *Science*. 2004. 306(5704). 2087–2090. <https://doi.org/10.1126/science.1103786>.
4. Bancalari E., Claure N., Sosenko I. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in Neonatology*. 2003. 8(1). 63–71. PMID: 12667831.
5. Mwachari C., Nduba V., Nguti R., Park D.R., Sanguli L., Cohen C.R. Validation of a new clinical scoring system for acute bronchitis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2007. 11(11). 1253–1259. PMID: 17958990.
6. Yumiko M., Kazuko S., Asako N. Pediatric Respiratory Severity Score (PRESS) for Respiratory Tract Infections in Children. *Austin Virol and Retrovirology*. 2015. 2(1). 10–19.
7. Lyakh Yu.E., Gurianov V.G. Mathematic modeling for classification problems in biomedicine. *Ukrainian journal of telemedicine and medical telematics*. 2012. 10(2). 69–76. (in Ukrainian).
8. Michels K., Zhang Z., Bettina A., Cagnina R., Stefanova D., Burdick M. et al. Hepcidin-mediated iron sequestration protects against bacterial dissemination during pneumonia. *JCI Insight*. 2017. 2(6). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.92002>.
9. Varga E., Pap R., Jánosa G., Sipos K., Pandur E. IL-6 Regulates Hepcidin Expression Via the BMP/SMAD Pathway by Altering BMP6, TMPRSS6 and TFR2 Expressions at Normal and Inflammatory Conditions in BV2 Microglia. *Neurochemical Research*. 2021. 46(5). 1224–1238. <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03322-0>.
10. Papanikolaou G., Pantopoulos K. Systemic iron homeostasis and erythropoiesis. *IUBMB Life*. 2017. 69(6). 399–413. <https://doi.org/10.1002/iub.1629>.
11. Astudillo A., Balboa M., Balsinde J. Selectivity of phospholipid hydrolysis by phospholipase A2 enzymes in activated cells leading to polyunsaturated fatty acid mobilization. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) — Molecular And Cell Biology Of Lipids*. 2019. 1864(6). 772–783. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.07.002>.
12. Istivan T., Coloe P. Phospholipase A in Gram-negative bacteria and its role in pathogenesis. *Microbiology*. 2006. 152(5). 1263–1274. <https://doi.org/10.1099/mic.0.28609-0>.
13. Wessling-Resnick M. Iron Homeostasis and the Inflammatory Response. *Annual Review of Nutrition*. 2010. 30(1). 105–122. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.012809.104804>.
14. Weiss G., Ganz T., Goodnough L. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019. 133(1). 40–50. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>.

Отримано/Received 26.04.2021

Рецензовано/Revised 10.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.05.2021 ■

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.

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.

H.O. Lezhenko, A.O. Pogribna
Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Prediction of anemia of inflammation development in young children with acute inflammatory bacterial respiratory diseases

Abstract. Background. Randomization of pathogenetic factors that determine the risk of developing anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory system, and the creation of a mathematical model for predicting its development were the purposes of the study. **Materials and methods.** The study groups included 80 children, the average age of the patients was 1.6 ± 0.3 years. The basic group consisted of 40 children with acute inflammatory bacterial respiratory diseases, which, taking into account the hematological picture, was divided into two subgroups: the first subgroup — 26 children with anemia of inflammation, which was determined 4–5 days after the onset of the disease; the second subgroup — 14 children without anemia. The comparison group enrolled 20 children with iron deficiency anemia without inflammatory manifestations. The control group consisted of 20 apparently healthy children. To identify the signs that are most associated with the development of anemia of inflammation, the method of factor analysis was used. The basis of modeling for the selection of factor complexes was the Spearman correlation matrix with the subsequent determination of the factor loading. The analysis of the prognostic significance of individual signs as risk factors for the development of anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial respiratory diseases was carried out based on calculating the relative risk (RR) index in 2×2 contingency tables with the determination of 95% confidence intervals (95% CI) and Pearson's χ^2 test. The most significant factors included informative signs with an RR value of more than 1.0. To predict the probability of developing anemia of inflammation, the method of binary logistic regression was used. **Results.** The factorial analysis results demonstrated five factors that have eigenvalues greater than 1.0 and describe 70.5 % of the total dispersion of the variables. Factor 1, the “factor of iron me-

tabolism”, described 21.5 % of the total variance and included 2 variables: the number of red blood cells and the level of hepcidin. Factor 2, the “anemia factor”, described 14.6 % of the total dispersion and included hemoglobin levels. Factor 3, “oxidative stress factor”, described 12.7 % of the total dispersion and included 2 variables: nitrotyrosine content and IL-6 level. Factor 4, the “pro-inflammatory factor”, described 12.2 % of the total dispersion and included data on phospholipase A2 content and the severity of the inflammatory disease. Factor 5, “iron deposition factor”, described 8.9 % of the total dispersion and included ferritin level data. At the next stage, calculating the RR index, we identified five risk factors that have the greatest influence on the development of anemia of inflammation: ferritin content ($\geq 73.2 \pm 4.6$ ng/ml), the presence of gram-negative microflora as a bacterial agent that caused the development of inflammatory diseases, the presence of febrile fever in the patient, repeated episode of inflammatory disease, hepcidin level ($\geq 1.9 \pm 0.11$ ng/ml). **Conclusions.** Based on the results of the conducted factor analysis, a prognostic model was formed for the development of anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial respiratory diseases. According to the results of factor analysis, it was found that the leading contribution to the pathogenesis of the development of anemia of inflammation was made by disorders of iron metabolism against the background of the inflammatory process, including the processes of iron deposition; oxidative stress, and interleukin-6. It is advisable to use certain risk factors and the results of predictive modeling regarded to the group of high risk of developing anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial respiratory diseases.

Keywords: anemia of inflammation; acute inflammatory bacterial respiratory diseases; children



УДК 616-053.3/.5+613.22]-056

Святенко Т.В., Старостіна О.А.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Аналіз протисвербіжного ефекту комбінованого застосування препаратів дезлоратадину і диметиндену малеату в лікуванні алергодерматозів у дітей

Резюме. Актуальність. Одним з провідних симптомів більшості алергодерматозів є свербіж різного ступеня вираженості. З огляду на специфіку дитячого віку застосовувана терапія повинна повною мірою купірувати симптоми свербіжу в дитини вночі без розвитку вираженого седативного ефекту в денний час. Цим принципом обумовлюється підбір антигістамінних препаратів для лікування алергодерматозів у дітей. **Метою дослідження** була оцінка терапевтичної ефективності застосування комбінації препаратів Едем[®] сироп (дезлоратадин) 0,5 мг/мл і Едермік[®] краплі (диметиндену малеат) 1 мг/мл виробництва ПАТ «Фармак» при комбінованому лікуванні алергодерматозів, що супроводжуються вираженим свербіжем. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 30 дітей у гострій фазі алергодерматозів (атопічний дерматит і алергічний контактний дерматит) віком 3–6,5 року, з них 18 пацієнтів з atopічним дерматитом (АтД) і 12 пацієнтів з контактним алергічним дерматитом (АлД). У період спостереження до застосовуваної раніше зовнішньої негормональної терапії були додані: Едем[®] сироп один раз на добу (вранці) в дозі 1,5 мг дезлоратадину для пацієнтів з 3 до 5 років і в дозі 2,5 мг дезлоратадину пацієнтам старше від 5 років; Едермік[®] краплі у дозі 0,03 мг диметиндену малеату на 1 кг маси тіла один раз на добу (ввечері). Протягом лікувального періоду низка пацієнтів з atopічним дерматитом продовжували отримувати зовнішню терапію, зволожувальні креми для шкіри, схильної до atopії, цинкові збовтувані водні розчини. Для контролю ефективності терапії використовували об'єктивну оцінку поширеності й інтенсивності шкірного процесу. **Результати.** У всіх пацієнтів з АтД (100 %) до кінця першого тижня комбінованого лікування препаратами Едем[®] і Едермік[®] відзначалося покращання шкірного патологічного процесу, істотно ($p < 0,001$) зменшилися інтенсивність свербіжу (індекс зменшився в середньому на 51,4 %) і покращився сон (зниження індексу порушення сну становило 80,9 %). Після завершення 2-тижневого курсу лікування комбінацією препаратів Едем[®] і Едермік[®] усі досліджувані показники в пацієнтів з АтД істотно ($p < 0,001$) знизилися. Відзначалося повне або часткове зникнення вогнищ ураження зі скороченням площі поширеності патологічного шкірного процесу з $21,7 \pm 3,1$ бала до $13,3 \pm 2,2$ бала (на 38,7 %), ступеня вираженості шкірних проявів — з $10,0 \pm 0,8$ бала до $5,2 \pm 0,4$ бала (на 48,0 %). **Висновки.** Двотижневий курс лікування комбінацією препаратів Едем[®] і Едермік[®] дітей віком від 3 до 6,5 року з АтД і 5-денний курс терапії дітей з алергічним контактним дерматитом дозволив досягти істотного клінічного покращання. З урахуванням потреби в збереженні активної діяльності дитини протягом дня, забезпеченні вираженого протисвербіжного ефекту й можливості більш вираженої седатії під час відходу до сну комбіноване використання препаратів Едем[®] (дезлоратадин) вранці і Едермік[®] (диметиндену малеат) увечері в дітей із трьох років є найбільш оптимальним.

Ключові слова: діти; atopічний дерматит; алергічний дерматит; дезлоратадин; диметиндену малеат

Вступ

Свербіж (pruritus) — один із провідних симптомів більшості алергодерматозів. Механічне подразнення, розчути, пошкодження поверхні шкіри призводять до посиленої продукції медіаторів запалення й вики-

ду прозапальних цитокінів епідермоцитами, це може посилювати свербіж й ініціювати порочне коло, що підтримує перебіг алергодерматозу. Пошкодження шкіри, що завдаються пацієнтом при свербіжі, подовжують процес регенерації, можуть служити вхідними

воротами для інфекції, а свербіж, що зберігається довгостроково, сприяє посиленню пігментації шкіри, її потовщенню й ліхеніфікації [1, 8].

Що ж стосується сверблячих дерматозів у дітей, то в цьому випадку при плануванні терапії, як правило, неможливо сподіватися на силу волі дитини, мотивацію і самодисципліну. Призначені препарати повинні повною мірою купірувати симптоми свербіжності в дитини, що сприятиме зменшенню травматизації шкіри, зменшенню вираженості шкірних висипань і нормалізації психологічного стану дитини.

Головними препаратами вибору для купірування симптомів свербіжності в дорослих і дітей є антигістамінні препарати (АГП) [3, 8].

АГП — це група препаратів, які за рахунок блокади H_1 - і H_2 -рецепторів послаблюють ефекти гістаміну — одного з головних учасників алергічного запалення.

У даний час відомо понад 150 АГП, що мають пряму або непряму антигістамінну дію. Прийнято виділяти АГП I, II і III покоління. Препарати першого покоління прийнято також називати седативними на відміну від неседативних препаратів другої і третьої генерації. Однак важливо зауважити, що чітких меж між цими поколіннями препаратів немає [3, 4, 8].

Так, препарат *диметиндену малеату* Едермік® з-поміж препаратів I покоління найближчий за властивостями до представників II покоління. Він має слабо виражену спорідненість до мускаринових рецепторів, у результаті чого при його застосуванні на відміну від інших АГП I покоління рідше виникають побічні ефекти холінолітичної дії — сухість у роті і горлі, збудливість, нудота. У той же час диметинден дає м'який заспокійливий і седативний ефект, а також, як і препарати першого покоління, має короткий час впливу й напіввиведення. Поряд з антигістамінною активністю препарат здатен блокувати ефекти інших медіаторів алергії, зокрема кінінів, значно зменшує підвищену проникність капілярів і вираженість свербіжності. Препарат також є потужним стабілізатором мембран тучних клітин, що сприяє опосередкованому протизапальному ефекту, запобігає розвитку алергічних реакцій негайного типу і їх посиленню, обумовленому вивільненням нових порцій гістаміну.

Можливість застосування крапель диметиндену малеату Едермік® у дітей з першого місяця життя є безперечною перевагою, що вказує на безпечність препарату. Точна форма дозування дозволяє підбирати індивідуальні дози для маленьких пацієнтів. За рахунок приємного солодкуватого смаку діти добре переносять краплі диметиндену малеату Едермік®, які можуть бути використані для зняття свербіжності не тільки при atopії, але й при свербіжі неалергічного походження: укусах комах, інфекційних захворюваннях з шкірними висипаннями, що супроводжуються свербіжем. Краплі Едермік® не мають кардіотоксичної дії [1, 3, 8].

Показаннями для застосування диметиндену малеату в дерматології є:

— симптоматичне лікування алергічних захворювань: кропив'янки, алергії на лікарські засоби й продукти харчування;

— свербіж різного походження, свербіж при захворюваннях зі шкірними висипаннями, таких як вітряна віспа, укуси комах;

— як допоміжний засіб при екземі та інших сверблячих дерматозах алергічного генезу [5, 8].

Рекомендована добова доза для дітей від одного року становить 0,1 мг (тобто 2 краплі) на 1 кг маси тіла на добу, вона розподіляється на 3 прийоми.

Едермік® краплі оральні має приємний смак. Їх можна додавати в пляшечку з теплим дитячим харчуванням безпосередньо перед годуванням. Якщо дитину годують з ложечки, краплі можна застосовувати нерозведеними, у чайній ложці.

Початкова відповідь організму на препарат очікується протягом 30 хвилин після прийому, максимальна відповідь — протягом 5 годин. Період його напіввиведення становить близько 6 годин, така фармакокінетика робить препарат зручним для застосування перед сном.

Інший препарат тривалої дії, що підходить для застосування в педіатричній практиці, — дезлоратадин, він є потужним селективним блокатором периферичних H_1 -рецепторів третього покоління [5, 6].

Дезлоратадин майже не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, у зв'язку з чим не проявляє седативного ефекту, не впливає на психомоторну активність і не викликає сонливості. Дезлоратадин у дерматології показаний для усунення симптомів, пов'язаних з кропив'яркою, таких як свербіж і висипання. Рекомендована схема дозування для дітей залежить від віку [4].

При пероральному прийомі дезлоратадин добре всмоктується і починає визначатися в плазмі протягом 30 хв після прийому препарату. Препарат дезлоратадин ефективно контролює симптоми протягом 24 год. Максимальна його концентрація в плазмі досягається в середньому через 3 години, а період напіввиведення становить у середньому 27 год.

Отже, комбінація фармакокінетики і особливостей дії описаних вище препаратів видається оптимальною для підтримки необхідної інтенсивності антигістамінного ефекту протягом доби [6, 10].

Метою нашого дослідження була оцінка терапевтичної ефективності застосування комбінації препаратів Едем® сироп (дезлоратадин) 0,5 мг/мл і Едермік® краплі (диметиндену малеат) 1 мг/мл виробництва ПАТ «Фармак» при комбінованому лікуванні алергодерматозів, що супроводжуються вираженим свербіжем.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 30 дітей у гострій фазі алергодерматозів (атопічний дерматит і алергічний контактний дерматит) віком 3–6,5 року, з них 18 пацієнтів з atopічним дерматитом (АтД) і 12 пацієнтів з алергічним дерматитом (АлД).

ентів з контактним алергічним дерматитом (АлД). У пацієнтів відзначався виражений свербіж шкіри, при якому пацієнти не могли контролювати розчухування шкіри протягом дня і під час сну, що значно обтяжувало стан шкірних покривів: у місцях свербіж з'являлися нові висипання, екскоріації, мокнуття, кірки, збільшувався свербіж.

Період спостереження за пацієнтами з atopічним дерматитом становив 2 тижні і включав 3 візити:

- I візит — 1-й день (початок терапії);
- II візит — 7-й день терапії;
- III візит — 14-й день терапії (заклучний).

Період спостереження за пацієнтами з контактним алергічним дерматитом становив 5 днів і також включав 3 візити:

- I візит — 1-й день (початок терапії);
- II візит — 3-й день терапії;
- III візит — 5-й день терапії (заклучний).

У період спостереження до проведеної раніше зовнішньої негормональної терапії були додані:

— Едем® сироп один раз на добу (вранці) в дозі 1,5 мг дезлоратадину для пацієнтів віком від 3 до 5 років і в дозі 2,5 мг дезлоратадину пацієнтам старше від 5 років;

— Едермік® краплі в дозі 0,03 мг диметиндену малеату на 1 кг маси тіла один раз на добу (увечері).

Протягом лікувального періоду практично всі діти з atopічним дерматитом, крім двох, продовжували отримувати зовнішню терапію. З них пімекролімус (1% крем) застосовували у 7 дітей, піритіон цинку — у 9 пацієнтів. Одночасно із зовнішніми лікарськими засобами дітям наносили зволожуючі креми для шкіри, схильної до atopії. 12 пацієнтів з алергічним контактним дерматитом крім призначеної системної антигістамінної терапії отримували зовнішнє лікування цинковими збовтуваними водними розчинами й зволожуючими кремами для шкіри, схильної до atopії.

Протягом усього періоду спостереження і за 3 дні до нього не призначалися будь-які інші антигістамінні препарати, а також не використовувалися препарати системних і топічних глюкокортикостероїдів. Увесь період спостереження пацієнти перебували на гіпоалергенній дієті й дотримувалися гіпоалергенного режиму догляду за шкірою. Протягом усього спостереження в пацієнтів щодня двічі на день контролювалася частота пульсу.

Для контролю ефективності терапії використовували об'єктивну оцінку поширеності й інтенсивності шкірного процесу. У графіках суб'єктивних симптомів батьками фіксувалася інтенсивність свербіж й порушення сну через свербіж шкіри. Оцінку тяжкості свербіж й порушень сну проводили за шкалою від 0 до 10 балів, уранці й увечері [3]. Також батьки відзначали загальне самопочуття дитини, заповнюючи анкету для визначення індексу якості життя (ЯЖ) при дитячому дерматиті за допомогою опитувальника якості життя Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) [3].

В історії хвороби лікар при кожному візиті фіксував оцінку поширеності шкірного процесу (площа ураження шкіри) і інтенсивності шкірних проявів. При оцінці інтенсивності шкірного процесу враховувалися наявність і вираженість (оцінка за 4-бальною шкалою від 0 до 3 балів: 0 — відсутність ознаки, 1 — ознака слабо виражена, 2 — ознака виражена помірно, 3 — ознака виражена різко) еритеми, набряку, папульозних висипань, кірок, мокнуття, екскоріацій, ліхеніфікації і сухості шкіри (загальна оцінка від 0 до 18 балів) [3]. Крім того, фіксувалася динаміка змін інтенсивності свербіж шкіри й порушення сну.

На початку і в кінці лікування інтерпретувався й фіксувався індекс якості життя дитини. Узагальнюючою оцінкою стану шкіри в пацієнтів з atopічним дерматитом на кожному візиті був індекс SCORAD, що розраховується за формулою:

$$\text{Індекс SCORAD} = A/5 + 7B/2 + C,$$

де A — сума балів поширеності ураження шкіри; B — сума балів інтенсивності проявів симптомів; C — сума балів суб'єктивних симптомів (свербіж, порушення сну) [3, 7].

При значенні індексу SCORAD до 20 балів перебіг АлД визначали як легкий, від 20 до 60 балів — як середнього ступеня тяжкості, понад 60 балів — як тяжкий [3]. Включення пацієнтів з atopічним дерматитом у дослідження відбувалося при значенні індексу SCORAD не менше від 30 балів у день початку дослідження. З них 5 дітей мали тяжкий перебіг АлД (індекс SCORAD > 60 балів, площа шкірного ураження — 25–50 % площі тіла, інтенсивність шкірних проявів — 13–16 балів), у решти 13 дітей atopічний дерматит був середнього ступеня тяжкості (індекс SCORAD від 30 до 59 балів, площа шкірних уражень — від 10 до 30 % площі тіла, інтенсивність шкірних проявів — 5–12 балів).

Ефективність лікування оцінювали за критеріями зменшення або повного зникнення свербіж, ознак запалення на шкірі, а також зниження індексу SCORAD не менше ніж на 25 % порівняно з показниками до лікування.

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася з використанням пакета програм Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США, серійний номер AGAR909E415822FA). Середні значення показників подані як середнє арифметичне (M), його стандартна помилка (m) і 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Враховуючи невеликий обсяг вибірок дослідження, при порівнянні показників в динаміці використовували непараметричний критерій Вілкоксона (W) для залежних вибірок з поправкою Бонферроні при оцінці обчисленого p -значення [9]. При порівнянні відносних величин застосовували критерій відповідності Пірсона (χ^2), у тому числі з поправкою Єйтса. Взаємозв'язок між ознаками оцінювався за коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена (r). Критичний рівень статистичної значущості (p) при перевірці статистичних гіпотез приймався $\leq 0,05$.

Результати та обговорення

До початку комбінованого лікування пацієнтів з atopічним дерматитом препаратами Едем® і Едермік®, з урахуванням проведеної раніше терапії із застосуванням нестероїдних зовнішніх засобів і дотриманням гіпоалергенної дієти, поширеність шкірного процесу в середньому становила $21,7 \pm 3,1$ % від площі тіла дитини, а наявність і вираженість шкірних проявів — $10,0 \pm 0,8$ бала. Інтенсивність свербіжів шкіри в більшості пацієнтів (89 %) перевищувала 5 балів (у середньому $7,0 \pm 0,4$ бала), що негативно відбивалося на відпочинку, сні та якості життя дитини. Інтегральна оцінка ступеня тяжкості клінічних проявів АтД (індекс SCORAD) до початку комбінованої терапії становила $51,0 \pm 3,5$ бала.

Тісний зв'язок між якістю життя дитини і шкірними проявами АтД підтверджують і дані кореляційного аналізу. Коефіцієнт кореляції індексу ЯЖ з поширеністю шкірного процесу становив $r = 0,52$ ($p = 0,028$), з інтенсивністю шкірних проявів — $r = 0,54$ ($p = 0,020$), з індексом SCORAD — $r = 0,60$ ($p = 0,009$).

У табл. 1 подана динаміка середніх значень об'єктивних і суб'єктивних симптомів atopічного дерматиту протягом усього періоду спостереження.

Встановлено, що в усіх пацієнтів з АтД (100 %) до кінця першого тижня комбінованого лікування препаратами Едем® і Едермік® відзначалося покращання щодо шкірного патологічного процесу. Позитивна динаміка виявлялася в зменшенні розмірів вогнищ ураження, зменшенні набряку, екскоріацій, еритеми й папульозних висипань. Індекс поширеності шкірного процесу знизився в середньому на 22,1 % ($p < 0,01$), а бальна оцінка інтенсивності шкірних проявів — на 30,0 % порівняно з вихідними даними ($p < 0,001$). У всіх спостережуваних пацієнтів уже протягом першого тижня лікування істотно ($p < 0,001$) зменшилася інтенсивність свербіжів (індекс зменшився в середньому на 51,4 %) і покращився сон (зниження індексу

порушення сну становило 80,9 %). Середнє значення інтегрального індексу SCORAD становило $32,3 \pm 2,5$ бала, що на 36,7 % менше від вихідного показника ($p < 0,001$).

Після завершення 2-тижневого курсу лікування комбінацією препаратів Едем® і Едермік® усі досліджувані показники в пацієнтів з АтД істотно ($p < 0,001$) знизилися (табл. 1). Відзначалося повне або часткове зникнення вогнищ ураження зі скороченням площі поширеності патологічного шкірного процесу з $21,7 \pm 3,1$ бала до $13,3 \pm 2,2$ бала (на 38,7 %), ступеня вираженості шкірних проявів — з $10,0 \pm 0,8$ бала до $5,2 \pm 0,4$ бала (на 48,0 %).

Одним з переконливих доказів високої клінічної ефективності комбінації препаратів Едем® і Едермік® при АтД у дітей стало істотне зменшення інтенсивності свербіжів й нормалізація сну. Скарги на свербіж були відсутні в 3 (16,7 %) пацієнтів, а інтенсивність свербіжів в середньому зменшилася до $2,2 \pm 0,3$ бала, або на 68,6 % ($p < 0,001$). Порушення відпочинку й сну дитини, пов'язані перш за все зі свербіжем ($r = 0,61$; $p = 0,008$), повністю нівелювалися в більшості пацієнтів (61,1 %), у решти дітей їх вираженість не перевищувала 1 бал.

Інтегральний показник вираженості ступеня тяжкості клінічних проявів АтД (індекс SCORAD) зменшився на 27,6 бала, або на 54,1 %, до кінця 2-тижневого курсу лікування комбінацією препаратів Едем® і Едермік® ($p < 0,001$) і становив $23,4 \pm 1,7$ бала. У тому числі в 7 з 18 пацієнтів (38,9 %) показник не перевищував 20 балів, що розцінювалося як легкий перебіг захворювання ($p < 0,05$), а в 5 пацієнтів з вихідним тяжким перебігом atopічного дерматиту через 14 днів комбінованого лікування індекс SCORAD коливався в діапазоні від 24,5 до 35,5 бала.

Позитивна динаміка клінічних проявів АтД дозволила знизити індекс якості життя пацієнтів з $13,8 \pm 1,0$ бала до $9,8 \pm 0,8$ бала, або на 58,7 %

Таблиця 1. Динаміка вираженості симптомів atopічного дерматиту ($n = 18$)

Показники	На початок лікування (I візит), $M \pm m$, бал	Через 7 днів (II візит)		Через 14 днів (III візит)	
		$M \pm m$, бал	Δ (%)	$M \pm m$, бал	Δ (%)
Поширеність шкірного процесу	$21,7 \pm 3,1$	$16,9 \pm 2,4$	$-4,8 (-22,1)$ $p < 0,01$	$13,3 \pm 2,2$	$-8,4 (-38,7)$ $p < 0,001$
Інтенсивність шкірних проявів	$10,0 \pm 0,8$	$7,0 \pm 0,6$	$-3,0 (-30,0)$ $p < 0,001$	$5,2 \pm 0,4$	$-4,8 (-48,0)$ $p < 0,001$
Індекс свербіжів шкіри	$7,0 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,3$	$-3,6 (-51,4)$ $p < 0,001$	$2,2 \pm 0,3$	$-4,8 (-68,6)$ $p < 0,001$
Індекс порушення сну	$4,7 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,2$	$-3,8 (-80,9)$ $p < 0,001$	$0,4 \pm 0,1$	$-4,3 (-91,5)$ $p < 0,001$
Індекс SCORAD	$51,0 \pm 3,5$	$32,3 \pm 2,5$	$-18,7 (-36,7)$ $p < 0,001$	$23,4 \pm 1,7$	$-27,6 (-54,1)$ $p < 0,001$
Індекс ЯЖ при дитячому дерматиті	$13,8 \pm 1,0$	$9,8 \pm 0,8$	$-4,0 (-29,0)$ $p < 0,01$	$5,7 \pm 0,8$	$-8,1 (-58,7)$ $p < 0,001$

Примітки: Δ (%) — зміна показника щодо вихідних даних; p — рівень значущості відмінності середніх щодо вихідних даних (за критерієм Вілкоксона).

($p < 0,001$). Взаємозв'язок динаміки середніх показників індексів свербіжності шкіри, порушення сну і якості життя дитини при атопічному дерматиті подано на рис. 1.

Аналіз терапевтичної ефективності 5-денного курсу комбінованого лікування препаратами Едем® і Едермік® пацієнтів з алергічним контактним дерматитом дозволив встановити такі тенденції (табл. 2).

До початку терапії поширеність шкірного процесу в середньому становила $22,9 \pm 3,3$ бала, а наявність та інтенсивність шкірних проявів — $11,0 \pm 0,9$ бала. Інтенсивність свербіжності шкіри в більшості пацієнтів (83,3 %) коливалася від 5 до 7 балів (у середньому $5,8 \pm 0,3$ бала), що прямо корелювало з якістю сну дитини ($r = 0,58$; $p = 0,049$) і якістю її життя в цілому ($r = 0,70$; $p = 0,011$) (рис. 2).

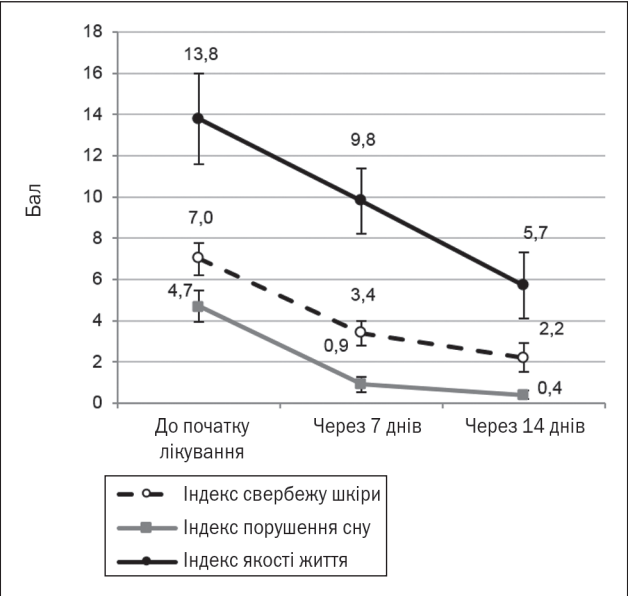


Рисунок 1. Взаємозв'язок динаміки середніх показників (М, 95% ДІ) індексів свербіжності шкіри, порушення сну і якості життя дитини при атопічному дерматиті

Суб'єктивні прояви захворювання у дітей з АД на тлі комбінованої терапії препаратами Едем® і Едермік® вірогідно зменшилися вже на 3-й день лікування. Так, індекс свербіжності в середньому зменшився на 34,5 % і становив $3,8 \pm 0,4$ бала ($p < 0,001$). До 5-го дня терапії свербіжність успішно купірувалася в понад половину пацієнтів (58,3 %), а в інших його інтенсивність не перевищувала 1 бал ($p < 0,001$). Індекс порушення сну зменшився на 74,4 % на 3-му дні лікування, і до 5-го дня сон повністю нормалізувався практично у всіх пацієнтів (75 %).

Після завершення 5-денного курсу лікування комбінацією препаратів Едем® і Едермік® об'єктивні показники шкірного процесу також істотно ($p < 0,001$) знизилися (табл. 2). Індекс поширеності шкірного процесу зменшився на 74,7 % і становив $5,8 \pm 1,6$ бала, а бальна оцінка вираженості шкірних проявів скоротилася до $3,7 \pm 0,4$ бала, тобто на 66,4 % порівняно з початковими даними.

Позитивна динаміка всіх реєстрованих нами показників шкірного процесу в дітей з АД сприятливо позначилася на покращанні якості життя при дитячому дерматиті: індекс ЯЖ пацієнтів зменшився на 45,6 % до 3-го дня лікування і на 68,4 % — після 5-денного курсу комбінованої терапії ($p < 0,001$). Взаємозв'язок динаміки середніх показників індексів свербіжності шкіри, порушення сну і якості життя дитини при АД подано на рис. 3.

Отже, 2-тижневий курс лікування комбінацією препаратів Едем® і Едермік® дітей віком від 3 до 6,5 року з АД і 5-денний курс терапії дітей з алергічним контактним дерматитом дозволив досягти істотного клінічного покращання. Переносимість препарату була доброю. Побічних явищ, пов'язаних з прийомом комбінації препаратів Едем® і Едермік®, не зареєстровано.

Висновки

На підставі результатів проведеного дослідження можна зробити висновок, що застосування комбінації препаратів Едем® і Едермік® є ефективним

Таблиця 2. Динаміка вираженості симптомів алергічного контактного дерматиту (n = 12)

Показники	На початок лікування (I візит), М ± m, бал	Через 3 дні (II візит)		Через 5 днів (III візит)	
		М ± m, бал	Δ (%)	М ± m, бал	Δ (%)
Поширеність шкірного процесу	22,9 ± 3,3	9,8 ± 1,2	-13,1 (-57,2) p < 0,001	5,8 ± 1,6	-17,1 (-74,7) p < 0,001
Інтенсивність шкірних проявів	11,0 ± 0,9	9,0 ± 0,8	-2,0 (-18,2) p < 0,01	3,7 ± 0,4	-7,3 (-66,4) p < 0,001
Індекс свербіжності шкіри	5,8 ± 0,3	3,8 ± 0,4	-2,0 (-34,5) p < 0,001	0,5 ± 0,2	-5,3 (-91,4) p < 0,001
Індекс порушення сну	4,3 ± 0,5	1,1 ± 0,2	-3,2 (-74,4) p < 0,001	0,3 ± 0,1	-4,0 (-93,0) p < 0,001
Індекс якості життя при дитячому дерматиті	13,6 ± 1,1	7,4 ± 0,7	-6,2 (-45,6) p < 0,001	4,3 ± 0,6	-9,3 (-68,4) p < 0,001

Примітки: Δ (%) — зміна показника щодо вихідних даних; p — рівень значущості відмінності середніх щодо вихідних даних (за критерієм Вілкоксона).

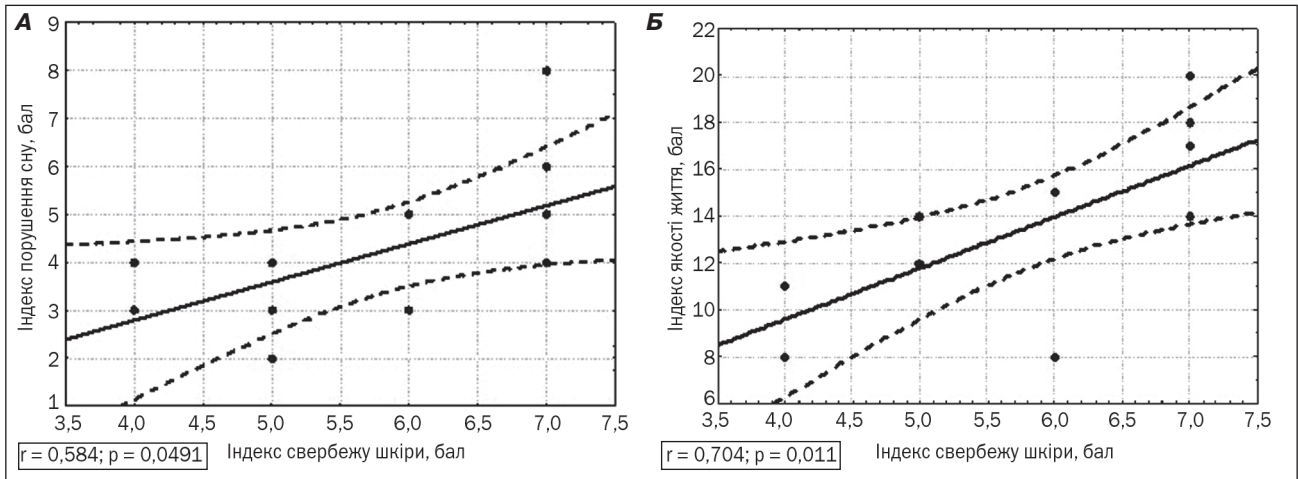


Рисунок 2. Діаграми розсіювання (кореляційного взаємозв'язку) індексу свербіжів шкіри з показниками порушення сну (А) і якості життя дитини (Б) при алергічному контактному дерматиті

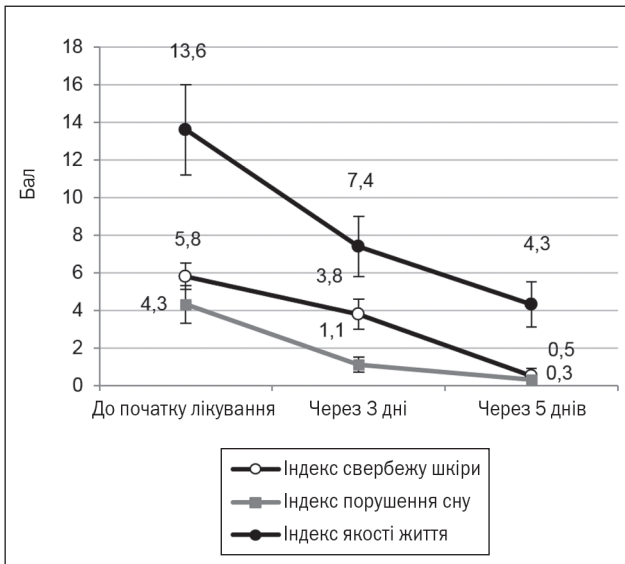


Рисунок 3. Взаємозв'язок динаміки середніх показників (М, 95% ДІ) індексів свербіжів шкіри, порушення сну і якості життя дитини при контактному алергічному дерматиті

методом лікування атопічного дерматиту в дітей і дозволяє в більшості хворих об'єктивно знизити вираженість свербіжів і зменшити вираженість об'єктивних і суб'єктивних симптомів алергічних дерматозів. Включення комбінації препаратів Едем® у формі сиропу (вранці) й Едермік® у формі крапель (ввечері) в комплексну терапію АтД у дітей перших років життя забезпечує досягнення швидкого клінічного ефекту, передусім за рахунок зменшення свербіжів, екскоріацій, еритеми й папульозних елементів. Обидва препарати і їх комбінація добре переносяться дітьми, а лікарські форми у вигляді сиропів і крапель найбільш зручні для застосування в педіатричній практиці.

З огляду на потребу в збереженні активної діяльності дитини протягом дня, забезпеченні вираженого протисвербіжного ефекту і можливості більш вираженої седативної дії під час відходу до сну комбіноване ви-

користання препаратів Едем® (дезлоратадин) вранці й Едермік® (диметиндену малеат) увечері у дітей з трьох років є найбільш оптимальним.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Ganiev A.G., Xudayberganov M.R. Immunological mechanisms of development of complicated forms of atopic dermatitis. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2020. Vol. 10. № 6. P. 397-399.
2. Адашкевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М.: Медицинская книга, 2004. С. 12-13.
3. Абатуров А.Е., Борисова Т.П. Дифференцированный подход к назначению антигистаминных препаратов при аллергических заболеваниях в детском возрасте. *Здоровье ребенка*. 2016. № 5(73).
4. Батиров А.Р., Зайнабидинова С.Н., Юнусов Д.М. Опыт применения сиропа эдем в лечении атопического дерматита у детей. *Re-Health Journal*. 2020. № 2-3(6).
5. Вишнева Е.А. Неседативные антигистаминные препараты при аллергических болезнях у детей. *Дезлоратадин. Педиатрическая фармакология*. 2009. Т. 6. № 1.
6. Ильина Н.И., Павлова К.С. Антигистаминные, противовоспалительные и противоаллергические свойства дезлоратадина. *Consilium medicum*. 2015. Т. 17. № 3. С. 79-83.
7. Коростовцев Д.С. и др. Индекс SCORAD — объективный и стандартизованный метод оценки поражения кожи при атопическом дерматите. *Аллергология*. 2000. № 3. С. 39-43.
8. Кутасевич Я.Ф. Принципы лечения атопического дерматита. *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*. 2008. Т. 1. № 3. С. 37-45.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.
10. Энглиш В., Бауэр К. Диметинден малеат в лечении зуда, обусловленного инфекцией вируса varicella zoster у детей. *Современная педиатрия*. 2013. № 3. С. 13-16.

Отримано/Received 03.06.2021

Рецензовано/Revised 17.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 24.06.2021 ■

T.V. Svyatenko, O.A. Starostina
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Analysis of anti-itching effect of a combined use of desloratadine and dimetindene maleate in the treatment of allergic dermatosis in children

Abstract. Background. One of the leading symptoms of most allergic dermatoses is itching of varying severity. Given the specifics of childhood, the therapy used should fully relieve the symptoms of itching in a child at night without the development of a pronounced sedative effect in the daytime. This principle determines the selection of antihistamines for the treatment of allergic dermatoses in children. The aim of the study was to evaluate the therapeutic efficacy of a combination of Edem[®] syrup (desloratadine) 0.5 mg/ml and Edermik[®] drops (dimetindene maleate) 1 mg/ml manufactured by Farmak in the treatment of allergic dermatoses accompanied by severe itching. **Materials and methods.** The study included 30 children aged 3–6.5 years with the acute phase of allergic dermatosis: 18 patients with atopic dermatitis (AD) and 12 with allergic contact dermatitis. During the observation period, the following was added to the previously conducted topical non-hormonal therapy: Edem[®] syrup once a day (in the morning) at a dose of 1.5 mg desloratadine for patients from 3 to 5 years old and at a dose of 2.5 mg desloratadine for patients over 5 years of age; Edermik[®] drops at a dose of 0.03 mg dimetindene maleate per 1 kg of body weight, once a day (in the evening). During the treatment period, some patients with atopic dermatitis continued to receive topical therapy, moisturizing creams for atopic skin, and zinc aqueous solutions. To control the effectiveness of therapy, an objective assessment of the prevalence and intensity of the skin

process was used. **Results.** By the end of the first week of combined treatment with Edem[®] and Edermik[®], all patients with AD (100 %) had an improvement in the pathological skin process, the intensity of itching decreased significantly, by an average of 51.4 % ($p < 0.001$), and sleep improved (a decrease in sleep disorder index was 80.9 %). After the completion of a 2-week course of treatment with a combination of Edem[®] and Edermik[®], all studied parameters in patients with AD decreased significantly ($p < 0.001$). There was a complete or partial resolution of lesions with a reduction in the area of the pathological skin process from 21.7 ± 3.1 points to 13.3 ± 2.2 points (by 38.7 %), the severity of skin manifestations — from 10.0 ± 0.8 points to 5.2 ± 0.4 points (by 48.0 %). **Conclusions.** A two-week course of combined treatment with Edem[®] and Edermik[®] in children with AD aged 3 to 6.5 years and a 5-day course of therapy for children with allergic contact dermatitis allowed achieving significant clinical improvement. Taking into account the need to maintain the child's activity during the day, to ensure a pronounced anti-itching effect and the possibility of more significant sedation during bedtime, the combined use of Edem[®] (desloratadine) in the morning and Edermik[®] (dimetindene maleate) in the evening in children over three years of age seems to be the most optimal.

Keywords: children; atopic dermatitis; allergic dermatitis; desloratadine; dimetindene maleate

Едермік

АНТИГІСТАМІННИЙ ЗАСІБ¹

Dimetindene
краплі оральні



для малюків
від 1 місяця¹



починає діяти протягом
30 хв після прийому¹



не містить спирту
і барвників¹



оптимальний
об'єм - 25 мл¹



Алергія на
продукти
харчування^{1,2}



Свербіж при
атопічному
дерматиті^{1,2}



Свербіж
неалергічного
походження^{1,2}
(укуси комах,
вітряна віспа та ін.)



Алергія на
лікарські
засоби^{1,2}



Сезонний та
цілорічний
алергічний риніт^{1,2}



НАЦІОНАЛЬНИЙ ВИРОБНИК
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ЄВРОПЕЙСЬКОГО РІВНЯ

¹-Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Едермік

²-Глушкова Е.Ф., Суворенню Т.Н., д.м.н., професор. Особливості назначення антигістамінних препаратів в педіатричній практиці. Медичний совет № 9, 2017

Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та ознайомтеся з інструкцією для лікарського засобу. УКР/ПРОМО/07/2019/ЕДК/ПБ/001

Виробник: ДТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86 / info@farmak.ua / www.farmak.ua

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

ГЕПАЗАК

КОМПЛЕКС АМІНОКИСЛОТ
L-АРГІНІН + БЕТАЇН

ПІДТРИМКА НОРМАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ
ТА ДОПОМОГА ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ
НАВАНТАЖЕННІ¹

Зручна форма саше

Виноградний смак

Приємна ціна

Вироблено у Сан-Маріно



1. Більше інформації міститься в листку-вкладиші до ДД Гепазак.
Дієтична добавка ГЕПАЗАК. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників.
Повна інформація міститься в інструкції з медичного застосування. Категорія відпуску: без рецепта.
Виробник: ERBOZETA S.P.A., Республіка Сан-Маріно. Замовник: Pharmunion LLC, Wilmington, DE 19810.
Уповноважений представник в Україні: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, б. 8.
№ 3/8-А-3508-18-66403Е від 01.08.18.

 **acino**
Switzerland



УДК 616.921.5-07-085+616.24-008.4

Комбінація аргініну та бетаїну: сучасні можливості й перспективи застосування

Останніми роками інтерес до метаболічної терапії у світі помітно зріс. Це пов'язано як із розкриттям механізмів порушень метаболізму, так і з обмеженими можливостями традиційної фармакотерапії. Особливо наочно ці процеси проявляються в сучасній педіатрії, у тому числі при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ).

Головною метою лікування ГРВІ завжди є поліпшення стану хворого, і метаболічні засоби можуть відіграти в цьому не останню роль. Сьогодні місце метаболічних засобів у медицині можна визначити як допоміжне й загальнозміцнювальне. Проте м'якість клінічного ефекту й практично повна відсутність побічних дій робить ці продукти дуже затребуваними. Деякі з них з успіхом апробовані в клінічних дослідженнях, до них належить і широко відома комбінація бетаїну та аргініну.

10–13 березня 2021 р. за підтримки МОЗ України, Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Асоціації педіатрів м. Києва, Міжнародної асоціації медичної освіти відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «VIII Академічна школа з педіатрії». У рамках конференції розбиралися найважливіші питання аліментарно-залежних патологій, неонатальних жовтяниць, синдром непереносимості гістаміну в дітей, сучасні можливості контролю над запаленням при гострій респіраторній патології в дітей, ефективність і безпека використання сучасної комбінації аргініну та бетаїну при патологічних станах.

Із доповіддю «Сучасна комбінація аргініну та бетаїну: де і для чого?» виступив професор, заслужений діяч науки і техніки України, президент Асоціації педіатрів-гастроентерологів і нутриціологів України Шадрін Олег Геннадійович.

Гострі респіраторні вірусні інфекції — основна причина захворюваності і смертності у світі. Згідно з даними ВООЗ, у світі лише сезонний грип зумовлює 3–5 млн випадків тяжкого захворювання та 290 000–650 000 смертей щорічно. У пандемії, що сьогодні крокує світом, за повідомленнями Американської асо-

ціації педіатрів, близько 12 % хворих — це діти. Серед дітей рівень захворюваності на COVID-19 нижчий, ніж у дорослих. Це, можливо, обумовлене тим, що діти часто хворіють на інші респіраторні захворювання, тому в них формується перехресний імунітет. Вони вакцинуються за графіком, завдяки чому організм швидше й ефективніше реагує на вірусну інфекцію.

Основні заходи для обмеження поширення респіраторних вірусів — щорічна вакцинація всієї родини для підготовки імунної відповіді в разі впливу патогену; регулярне миття рук, уникання осіб з очевидними симптомами інфекції, прикривання рота при кашлі, а також раціональна фармакотерапія як ключовий фактор успішного одужання.

Серед опублікованих наукових досліджень щодо коронавірусної інфекції, які проводяться сьогодні, привертають увагу повідомлення, що SARS-CoV-2, щоб проникнути в клітину-господаря для проліферації, використовує гіперактивовані гомоцистеїном ACE-рецептори, а отже, зниження рівня гомоцистеїну може позитивно впливати на стан ендотелію судин і здатність проникнення коронавірусів всередину клітини.

Гомоцистеїн — це амінокислота, що синтезується в організмі з метіоніну, який ми отримуємо з продуктів харчування. За допомогою фолієвої кислоти, вітамінів B₁₂, B₆, B₂, магнію амінокислота знову перетворюється в метіонін. Високий рівень гомоцистеїну, імовірно, викликає остеопороз. Крім того, підвищення рівня гомоцистеїну спричинює запалення і є токсичним для нейронів мозку, сприяє відкладенню неправильних білків. Він підвищує ризик хвороби Альцгеймера, старечого недоумства, депресії, синдрому хронічної втоми, інсультів і тромбозів. Під час вагітності підвищений рівень гомоцистеїну може бути причиною таких ускладнень, як спонтанні аборти, прееклампсія, відшарування плаценти, венозні тромбоемболії.

Зарезультатами дослідження Nature Communication, нові регуляторні механізми, що вивчаються, безпосередньо пов'язані з гомоцистеїном та активацією рецептора ангіотензину II типу I. Відомо, що при дефіциті деяких вітамінів відбувається зростання рівня гомоцис-

теїну в організмі і розвивається гіпергомоцистеїнемія. Вона призводить до пошкодження внутрішньої стінки кровоносних судин і порушення цілісності ендотелію, формуванню тромбів і атеросклеротичних бляшок. А ішемічна хвороба серця та гіпертонія, як ми сьогодні знаємо, одні з найбільш частих супутніх захворювань у померлих пацієнтів із SARS-CoV-2.

При нестачі вітамінів групи В шлях зниження рівня гомоцистеїну — сульфатування за участю бетаїну. Бетаїн завдяки впливу на рівень гомоцистеїну може знижувати рівень запалення й пошкодження ендотелію судин, ризик тромбоутворення, імовірність проникнення вірусів, тропних до АПФ-2, у клітину, що робить цей напрям досліджень достатньо перспективним.

Бетаїн є осмотичною сполукою або молекулою, що переміщується в клітину для підтримки її розміру й рівня гідратації. Висока концентрація бетаїну в клітині може зберігати клітинну структуру та сприяти вищій клітинній стійкості до подразників. Тобто бетаїн — це молекула, яка виступає як посередник у регулюванні водного балансу клітини за рахунок своїх осмотичних властивостей. До того ж він може підтримувати процес віддачі організму метильних сполук безпосередньо через метилювання гомоцистеїну (тобто проявляє кардіопротекторні властивості) або опосередковано через підтримування молекули фолату або метаболізму S-аденозилметіоніну (SAME), що може забезпечувати метилювання клітин усього організму. Бетаїн, перетворюючи гомоцистеїн у метіонін, підвищує міцність капілярів, зменшує спазм судин і сприяє зниженню артеріального тиску. Останні результати досліджень показують, що бетаїн може бути ефективним засобом корекції рівня гомоцистеїну за серцевої патології.

Важливі дані отримані і щодо нових ефектів в організмі незамінної амінокислоти аргініну. Аргінін —

субстрат для NO-синтази — ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Оксид азоту є протимікробною і протизапальною молекулою, він відіграє ключову роль у збереженні функції судин легенів у контексті вірусних інфекцій. При SARS-CoV-2 оксид азоту може інгібувати реплікацію вірусу за допомогою цитотоксичних реакцій через проміжні продукти, такі як пероксинітрит. SARS-CoV-2 інфікує ендотеліальні клітини, які є основним джерелом синтезу NO. Підвищення рівня оксиду азоту в прозапальних умовах може сприяти відновленню функціональної щільності капілярів, що має велике значення для доставки кисню та видалення продуктів обміну.

Дані літератури дозволяють стверджувати, що аргінін є важливим за катаболічних станів. Він стимулює імунітет за допомогою впливу на лімфоцити, макрофаги й дендритні клітини, поліпшує азотистий баланс, модулює гормональний фон, підвищує кровотік у мікросудинному руслі.

Гепазак® — це сучасна комбінація аргініну й бетаїну, що ефективно та безпечно допомагає, зокрема, при ацетонурії, підтримує нормальну функцію гепатобіліарної системи, може призначатися після перенесеної респіраторної вірусної інфекції, діареїного захворювання, стресу, за нерационального харчування, вживання ліків, у період підвищення фізичних та психологічних навантажень, при функціональних гастроінтестинальних розладах, глистяних інвазіях.

Гепазак® призначається дітям із 3 років по 1 саше 2 рази на добу. Саше слід розчинити в 1/2 склянки води й давати по 1 чайній ложці кожні 10–15 хвилин. Курс лікування встановлюється індивідуально і, як правило, залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Підготувала Тетяна Чистик ■



Проблема дегідратації в педіатрії

Резюме. Синдром дегідратації часто ускладнює перебіг захворювань різної природи в дітей. Стаття висвітлює основні патологічні стани, що супроводжуються втратами рідини, такі як інфекційні діареї, синдром циклічного блювання, недіабетичний кетоз і кетоацидоз. Описуються патофізіологічні механізми, що спричиняють втрати води й електролітів, а також розглядаються методи корекції дегідратації в педіатрії. Ми подали результати клінічного спостереження щодо препарату Реогель, який застосовувався для пероральної регідратації дітей з гострими інфекційними діареями, які отримували стаціонарне лікування. За результатами даного спостереження ми не виявили суттєвої різниці за тривалістю основних клінічних симптомів захворювання, таких як діарея, блювання й симптоми дегідратації, а також за частотою і тривалістю застосування парентеральної регідратації між групами дітей, які отримували Реогель і стандартні засоби для пероральної регідратації. Результати цього спостереження дають підставу розглядати Реогель як альтернативу традиційній оральній регідратаційній солі в дітей з інфекційними діареями, що супроводжуються легким і помірним ступенем дегідратації.

Ключові слова: дегідратація; діти; пероральна регідратація

У педіатричній популяції, особливо в немовлят і дітей раннього і молодшого віку, дегідратація часто ускладнює перебіг різних захворювань. Причиною цього є вищий рівень обміну речовин, неможливість повідомити про свої потреби й недостатнє ентеральне надходження рідини, а також збільшення позаниркових втрат рідини. До екстрауренальних втрат належить виділення рідини через дихальну систему, шкіру й випорожнення [1].

Загальна кількість води в організмі в немовлят і дітей вища, ніж у дорослих. У немовлят вона становить 70 % від загальної ваги, тоді як у дітей більш старшого віку й дорослих вона становить 65 і 60 % відповідно. Загальний об'єм рідини в організмі людини розподіляється у двох основних секторах: 2/3 знаходиться у внутрішньоклітинному відділі, а інша третина розподіляється між інтерстиціальним простором (75 %) і плазмою (25 %). Дегідратація спричиняє зменшення загальної кількості води в організмі як у внутрішньоклітинному, так і в позаклітинному об'ємі рідини.

Об'єм дефіциту рідини тісно корелює з ознаками й симптомами зневоднення [2].

Серед причин зневоднення в дітей провідне місце посідають інфекційні діареї. Іншими поширеними захворюваннями, що можуть призводити до втрат рідини, є синдром циклічного блювання (СЦБ), недіабетичний кетоз і кетоацидоз, діабетичний кетоацидоз, нецукровий діабет, опіки й надмірне потовиділення.

Гострі інфекційні діареї належать до найпоширеніших захворювань дитячого віку. З ними пов'язано близько 10 % дитячих смертей і майже 70 мільйонів втрачених людських життів на рік у всьому світі. Найбільша захворюваність реєструється серед дітей перших п'яти років життя [3]. В етіології інфекційних діарей відіграють роль вірусні, бактеріальні й паразитарні патогени. На даний час до найпоширеніших збудників належать ротавіруси, норовіруси, а також ентеральні аденовіруси, саповірус та астровіруси. Серед бактеріальних чинників частими причинами захворювань у дітей є сальмонели, кампілобактер і шигела, а

до збудників поширених паразитарних інфекційних діарей належать криптоспоридії, лямблії та амеби [4]. Клінічна картина гострих інфекцій шлунково-кишкового тракту зазвичай включає симптоми загальної інтоксикації, зокрема лихоманку, зниження апетиту й млявість/слабкість, прояви місцевого ураження у вигляді діареї, блювання, больового синдрому, а також симптоми зневоднення. В основі розвитку інтоксикаційних проявів лежить запальна відповідь організму на вторгнення патогенних чинників. Токсичні прояви можуть також посилюватись проявами ендогенної інтоксикації через виснаження механізмів підтримання гомеостазу. Діарея виникає внаслідок порушення реабсорбції води або підвищення її секреції в кишечнику. У розвитку діареї можуть брати участь різні механізми, і їх спектр залежить від етіології захворювання. У деяких випадках діарея стає результатом порушення клітинних механізмів абсорбції і секреції води. Наприклад, при холері цей механізм є достатньо вивченим. Патогенні вібріони, які колонізують кишечник, виділяють ентеротоксин, що проникає всередину клітин епітелію. У клітинах токсин каталізує АДФ-рибозилування регуляторної альфа-субодиниці аденілатциклази, викликаючи підвищення цАМФ. Це, у свою чергу, спричиняє біохімічний каскад, що призводить до порушення роботи іонно-транспортних систем і запуску транспорту електролітів і рідини через мембрану епітеліальної клітини в зворотному напрямку. В іншому варіанті діарея виникає внаслідок місцевого запального процесу в стінці кишечника, що супроводжується запальною гіперсекрецією, порушенням інтеграції шлункового епітелію і підвищенням його проникності для іонів і води. У такий спосіб розвивається діарея, зокрема, при шигельозі й сальмонельозі [5]. Важливу роль у розвитку діареї відіграє осмотичний механізм. Ураження епітеліальних клітин тонкого кишечника, зокрема при вірусних інтестинальних інфекціях, призводить до пригнічення ферментативної активності на поверхні епітелію і розвитку мальабсорбції [6]. Крім того, у патологічний процес також залучається нервова система кишечника. Її стимуляція патогенними факторами збудників інфекційних діарей призводить до порушень моторики й гіперсекреції [7].

Окрім діареї, при інфекційних діареях до втрат рідини й електролітів може призводити також блювання. Цей синдром спостерігається в більшості дітей з гострими інфекційними діареями. Блювання не тільки спричиняє втрати рідини й електролітів, але й часто перешкоджає проводити ентеральне харчування і прийом рідини. Механізм розвитку блювання при інфекційних діареях ще остаточно не з'ясований. Визнається, що ключова роль у регуляції належить декільком ядрам у довгастому мозку. Серед цих ядер, як вважається, головним є ядро одиночного тракту (*nucleus tractus solitarius*, NTS) у дорсальному вагусному комплексі. Стимули, що провокують блювання, надходять до NTS зі шлунково-кишкового тракту та інших вісцеральних органів через блукаючий нерв, вестибулярну систему й вищі ділянки мозку, включно з корою головного мозку, гіпоталамусом, мозочком і заднім полем (*area*

postrema). Останнє є тригерною зоною хеморецепторів і важливим компонентом блювальної дуги. NTS має взаємні зв'язки з вищими центрами центральної нервової системи, включно з парабрахіальним ядром, гіпоталамусом, лімбічною системою і кінцевим мозком, забезпечуючи інтеграцію різних сенсорних, афективних та емоційних реакцій на нудоту й блювання [8]. При інфекційних діареях провідна роль, як вважається, належить активації ентерохромафінних клітин стінки кишечника з вивільненням серотоніну (5-гідрокситриптамін), що призводить до активації аферентних гілок блукаючого нерва, пов'язаних зі стовбуровими структурами мозку, відповідальними за блювання [9].

Лихоманка також часто є складовою клінічної картини інфекційних захворювань, зокрема інфекційних діарей. У нормі через шкіру й дихальні шляхи відбувається близько 50 % добових втрат рідини [10]. Зростання температури тіла супроводжується компенсаторним зростанням випаровування з поверхні шкіри й дихальних шляхів. За даними експериментальних досліджень було визначено, що підвищення температури понад 39 °C супроводжується збільшенням випаровування з перспірацією на 0,06 мл/кг/год. А випаровування зі шкіри при температурі понад 39,5 °C збільшується в 6–8 разів порівняно з базальним рівнем [11].

Іншою частою причиною розвитку синдрому дегідратації в дитячому віці є синдром циклічного блювання. Це хронічне захворювання, що характеризується раптовими епізодами нудоти й блювання. Частота СЦБ серед дітей становить 0,04–2 %. Дорослі також страждають від цього захворювання. Наприклад, є дані, що цей синдром спостерігається в 3–14 % дорослих, які обстежуються з приводу нудоти й блювання невідомого походження. У середньому діагноз СЦБ уперше встановлюється в дітей віком 5,2 року, а серед дорослих пацієнтів — у віці 25,4 року [12]. Згідно з Римськими критеріями IV (Rome IV), для діагностики синдрому циклічного блювання в пацієнта мають бути стереотипні епізоди блювання з гострим початком і тривалістю менше від 1 тижня. Повинно бути щонайменше три дискретні епізоди за попередній рік і два епізоди за останні 6 місяців, що відбуваються з інтервалом не менше від 1 тижня. Між цими епізодами блювання немає, але можуть спостерігатись певні більш легкі симптоми [13].

Симптоми захворювання характеризуються блюванням і дифузними болями в животі в епігастральній ділянці. Перебіг СЦБ зазвичай має чотири фази: продромальна (прееметична), гостра (блювання, гіперемезис), відновлення й ремісія (міжепізодична). Деякі пацієнти описують ауру під час продромальної фази, що триває від декількох хвилин або до годин і зазвичай характеризується болем в животі, анорексією, млявістю, блідістю або вегетативними симптомами, такими як пітливість або слиновиділення. Епізоди блювання можуть провокуватись емоційним стресом, виснажливими станами, такими як недосипання, голодування й інфекції. Є дані, що деякі харчові продукти (наприклад, шоколад, сир і глутамат натрію) і менструальні цикли також можуть спровокувати загострення хворо-

би. Гостра фаза зазвичай починається вранці або в середині дня і характеризується інтенсивною постійною нудотою з повторним блюванням. Середня тривалість симптомів гострої фази в дітей становить 3,4 дні. При ендоскопічному дослідженні в пацієнтів у гострій фазі СЦБ можуть виявлятися ознаки пептичного езофагіту й геморагічні ураження слизової шлунка. Під час фази відновлення блювання припиняється, нормалізується енергетичний баланс, покращується апетит. Після одужання пацієнт переходить у безсимптомну фазу, що вважається ремісією. Середньорічна частота загострень СЦБ становить у середньому 9,6 епізоду на рік [12].

На даний час патогенез СЦБ остаточно не з'ясований. У літературі озвучуються різні гіпотези. Серед імовірних механізмів може бути активація осі «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози», що запускається психологічним або фізичним стресом. Крім того, серед можливих причин називається аномальне спорожнення шлунка (наприклад, при синдромі подразненого кишечника й синдромі гастроезофагеального рефлюксу), дисфункція вегетативної нервової системи, дисфункція мітохондрій, підвищений рівень греліну, харчова алергія, психічні розлади (наприклад, тривожність і депресія) і цукровий діабет. Дослідження також показують тісний взаємозв'язок СЦБ і головних болів при мігрені, особливо в пацієнтів дитячого віку. Хоча ця остання асоціація не до кінця зрозуміла, вона свідчить про можливий механізм, у якому основну роль відіграють розлади центральної нервової системи [12, 14].

Дегідратація і тяжкий перебіг захворювань у дітей тісно корелюють з підвищенням концентрації кетонів у крові й кетонурією [15, 16]. Кетогенез — це метаболічний шлях, що виробляє кетонові тіла, які забезпечують альтернативну форму енергії для організму. Кетонові тіла утворюються внаслідок метаболізму жирних кислот у мітохондріях печінки під час низки фізіологічних і патологічних станів, пов'язаних зі змінним метаболізмом глюкози або відносним дефіцитом глюкози або глікогену. Організм постійно виробляє невелику кількість кетонів, які за нормальних обставин можуть виробляти по 22 молекули аденозинтрифосфату (АТФ), і це регулюється головним чином інсуліном. Коли запаси вуглеводів значно зменшуються або збільшується концентрація жирних кислот, відбувається стимуляція кетогенного шляху й збільшується вироблення кетонів. Це може відбуватися при зниженні концентрації інсуліну, недостатньому або незбалансовано-

му харчуванні, інфекціях та інтоксикаціях, емоційній і фізичній травмі, прийомі лікарських засобів тощо [17, 18]. Кетонові тіла включають три види хімічних речовин: ацетоацетат, ацетон і β-гідроксибутират. Кетони в основному використовуються як поживний матеріал клітинами серця, нирок, центральної нервової системи й скелетних м'язів. Ці тканини виробляють фермент сукциніл-коензим А-оксокислотну трансферазу. Це дозволяє їм виробляти ацетил-коензим А з кетонів тіл і, зрештою, АТФ через цикл трикарбонових кислот. Діти раннього віку більш сприйнятливі до кетозу через зменшення запасів глікогену й пропорційно більшу центральну нервову систему, ніж у дорослих [19]. Підвищення концентрації кетонів у клінічній картині супроводжується зазвичай не тільки симптомами дегідратації, але й порушенням поведінки, сплутаністю свідомості, нудотою, блюванням або боєм у животі [18]. У тяжких випадках накопичення кетонів тіл, через їх кислотну реакцію, призводить до кетоацидозу, як це спостерігається при неконтрольованому діабеті. Для визначення варіанта кетоацидозу без захворювання на діабет зазвичай використовується термін «недіабетичний кетоацидоз» [20].

Втрати рідини при діареї, блюванні, лихоманці в поєднанні з порушенням апетиту й зменшенням ентерального надходження рідини призводять до дефіциту води й електролітів. Залежно від ступеня зневоднення в пацієнта можуть бути наявні різні ознаки й симптоми. Дегідратація класифікується таким чином: легка — при втраті маси від 3 до 5 % ваги тіла, помірна — від 6 до 10 % і тяжка — понад 10 %. Оскільки в немовлят загальний вміст води в організмі становить 70–80 % маси тіла, а в дітей старшого віку — близько 60 % маси тіла, немовлята мають втратити більше маси тіла, ніж старші діти, щоб досягти того ж рівня зневоднення. Найточніша оцінка ступеня дегідратації базується на різниці між передморбідною масою тіла (впродовж останніх 2 тижнів) і поточною масою тіла (наприклад, у дитини 10 кг, яка зараз важить 9,5 кг, є дефіцит води 500 мл, що становить 5 % зневоднення). У випадках, коли попередніх даних про вагу немає, використовується анамнез і клінічне обстеження, щоб оцінити ступінь зневоднення. У табл. 1 подана одна з можливих шкал для клінічної оцінки ступеня зневоднення [4].

Окрім втрат води, патологічні стани також призводять до дисбалансу електролітів і порушення кислотно-основної рівноваги. Зокрема, при інтенсивному

Таблиця 1. Клінічна шкала дегідратації

Симптом	Бали		
	0	1	2
Загальний вигляд	Норма	Спрага, неспокій або млявість	Сонний, млявий або коматозний, холодний або пітний
Очі	Норма	Незначно запалі	Значно запалі
Слизова оболонка (язик)	Волога	Липкий	Сухий
Сльози	Присутні	Зменшена сльозотеча	Сліз немає

Примітки: 0 — відсутність зневоднення; від 1 до 4 — незначна дегідратація; від 5 до 8 — середня або тяжка дегідратація.

блюванні існує ризик розвитку метаболічного алкалозу. Як відомо, шлунковий секрет зазвичай містить 120–160 ммоль/л аніонів хлору (Cl^-), збалансованих катіонами калію, натрію і водню (K^+ , Na^+ і H^+). У базальних умовах основним катіоном є Na^+ , а при стимуляції починає переважати катіон H^+ , рівень якого зростає до 100 ммоль/л. Концентрація калію зберігається приблизно на одному рівні як у базальному режимі, так і при стимуляції — 10 ммоль/л. При блюванні відбуваються значні втрати іонів Cl^- і H^+ . Втрати H^+ призводять до зростання концентрації HCO_3^- у сироватці крові й одночасно викликають зменшення секреції HCO_3^- підшлунковою залозою у дванадцятипалу кишку. У результаті розвивається метаболічний алкалоз, що підтримується також втратами аніонів Cl^- [21]. Метаболічний алкалоз, спровокований зменшенням внутрішньоклітинної та інтерстиційної концентрації H^+ , у свою чергу, запускає механізм респіраторної компенсації. При цьому стовбурові структури головного мозку пригнічують дихальну функцію і зменшують легеневу вентиляцію, що призводить до затримки діоксиду вуглецю (PaCO_2). Зростання бікарбонату на 1 ммоль/л супроводжується збільшенням концентрації PaCO_2 на 0,7 мм рт.ст. (від 0,6 до 1,0 мм рт.ст.) в артеріальній крові. Блювання також призводить до швидких втрат іонів натрію. На початку втрата Na^+ супроводжується зростанням екскреції K^+ , однак цей процес швидко призводить до виснаження запасів K^+ і гіпокаліємії [22]. Алкалоз і гіпокаліємія зберігаються до того часу, поки не припиниться втрата електролітів через блювання і не поповняться їх запаси.

Діарея, на відміну від блювання, частіше асоціюється з метаболічним ацидозом. Кишковий секрет дистальніше від шлунка, включно із секретом підшлункової залози й жовчовивідних шляхів, є відносно лужним. Зокрема, вміст бікарбонату в панкреатичному секреті становить 70–120 ммоль/л, а в біліарному — 40–60 ммоль/л [21]. Надмірні втрати бікарбонату з фекаліями при діарейі призводять до розвитку метаболічного ацидозу. Ацидоз може посилюватися й іншими факторами. Зокрема, голодування й недостатнє надходження поживних речовин буде призводити до виснаження резервів глікогену й викликати кетоз. Метаболічний ацидоз, у свою чергу, теж може призводити до інсулінової резистентності й посилювати кетоацидоз, утворюючи порочне коло [23]. Крім того, гіповолемія і погіршення перфузії тканин при тяжкій дегідратації спричиняють гіперпродукцію молочної кислоти, а погіршення ниркової перфузії і зниження швидкості клубочкової фільтрації сприяють затримці іонів водню, що також посилює ацидоз [1].

При розвитку зневоднення в дитини, незалежно від причини, яка його спровокувала, необхідно проводити своєчасну корекцію водного балансу. Для регідратаційної терапії в педіатричній практиці широко використовуються розчини для пероральної регідратації (оральна регідратаційна сіль (ОРС)). Ці засоби, зокрема, демонструють високу ефективність у пацієнтів з гострими інфекційними діареями, вони включені до переліку життєво необхідних лікарських засобів ВООЗ. ОРС компенсують втрати не тільки рідини, але й життєво важливих електролітів, таких як натрій, калій, а також глюкози. Їх застосування допомагає відновити водно-електролітний баланс, запобігає гіпонатріємії і відновлює енергетичний обмін у дітей із проявами дегідратації. На сьогодні ВООЗ рекомендує такий склад розчину для пероральної регідратаційної терапії (табл. 2).

Важливим напрямком терапії також є застосування засобів для зменшення патологічних втрат рідини. Одним з таким засобів є пробіотики й пребіотики. Багаторічний досвід використання свідчить про їх ефективність щодо зменшення тривалості діареї, зокрема при гострих інфекційних діареях у дітей. За даними систематичного огляду восьми рандомізованих клінічних досліджень, пробіотики зменшували тривалість діареї в дітей на 14,0 % (95% довірчий інтервал (ДІ) 3,8–24,2 %) і частоту дефекацій на другий день лікування на 13,1 % (95% ДІ 0,8–25,3%) [24]. Механізм антидіарейної активності пробіотиків багатобічний. Зокрема, при інфекційних захворюваннях шлунково-кишкового тракту велика роль належить конкурентним спроможностям пробіотичних штамів щодо патогенів. Хоча характер їх взаємодії залишається недостатньо вивченим, вважається, що до основних механізмів пригнічення патогенних мікроорганізмів належать зниження рН у просвіті кишечника, конкуренція за поживні джерела й секреція бактеріоцину або бактеріоциноподібних речовин [25]. Пробіотики також можуть бути корисними у випадку осмотичного варіанта діареї. Наприклад, частою ситуацією є непереносимість лактози, що зазвичай призводить до діареї. Дослідженнями було встановлено, що деякі пробіотики сприяють перетравленню лактози при її непереносимості за рахунок збільшення загальної гідролітичної здатності в тонкому кишечнику й посилення ферментації в товстій кишці [26]. У випадках запального механізму діареї пробіотики також можуть бути корисними завдяки імуномодулючому ефекту. Було відзначено, що пробіотичні штами можуть через індукцію Т-регуляторних клітин пригнічувати продукцію прозапальних факторів, таких як фактор ядерної транскрипції κB (NF- κB), запобігаючи надмірному запаленню [27]. На цей час вже до-

Таблиця 2. Склад ОРС (ВООЗ)

Натрій	75 ммоль/л (натрію хлорид 2,6 г/л)
Калій	20 ммоль/л (калію хлорид 1,5 г/л)
Глюкоза	75 ммоль/л (13,5 г/л)
Цитрат натрію	10 ммоль/л (2,9 г/л)
Осмолярність	245 мосм/л

ведено антидіарейну дію таких пробіотичних штамів, як *Saccharomyces boulardii* та *Lactobacillus rhamnosus GG* [4]. Ефективність *Saccharomyces boulardii* пов'язана з їх здатністю пригнічувати розмноження патогенних мікроорганізмів і протидіяти колонізації ними епітелію кишечника. Є дані про здатність сахароміцетів нейтралізувати бактеріальні фактори патогенності й зменшувати вплив токсинів на клітини-мішені. Вивчені певні переваги *Saccharomyces boulardii* перед іншими пробіотиками. Зокрема, слід відмітити високу стійкість ліофілізованих форм *Saccharomyces boulardii* до дії шлункового соку й жовчі, протеолізу, що дозволяє створити достатню терапевтичну концентрацію пробіотика в кишечнику. Ці гриби, на відміну від інших, не руйнуються при температурі внутрішнього середовища людського організму. І, звичайно, як і інші гриби, *Saccharomyces boulardii* нечутливі до дії антибактеріальних препаратів, що дозволяє ефективно їх застосовувати навіть в умовах проведення антибактеріальної терапії [28]. Результати досліджень свідчать, що *S.boulardii* дозволяють скоротити тривалість діареї в дітей з гострими інфекційними діареями на 11–38 год [29].

Поруч з препаратами мікробного походження, пробіотиками, успішно застосовуються речовини, які сприяють росту нормальної мікрофлори й допомагають підтримувати гомеостаз кишечника (пребіотики). У клінічній практиці одним з таких пребіотиків, що застосовується найчастіше, є інулін. Інулін являє собою природний неперетравлюваний і не засвоюваний олігосахарид. Інулін стимулює ріст корисних бактерій у товстій кишці, включаючи біфідо- і лактобактерії, модулюючи тим самим склад мікрофлори. Це створює середовище, що захищає від патогенних мікроорганізмів, токсинів і канцерогенів. Крім того, бродіння інуліну призводить до збільшення коротколанцюгових жирних кислот і вироблення молочної кислоти, тим самим знижується рН товстої кишки, що може додатково контролювати ріст патогенних бактерій і сприяти захисним властивостям інуліну [30]. На цей час також накопичені дані про вплив інуліну на регуляцію перистальтики й транзиту кишечника, консистенцію і частоту випорожнень, склад і активність мікробіоти кишечника, модуляцію імунної відповіді й засвоєння мінеральних речовин [31]. На сьогодні в клінічній практиці часто застосовуються комбіновані препарати, що містять пробіотичні штами в поєднанні з пребіотичними речовинами (симбіотики). Симбіотики мають певні переваги порівняно з препаратами, що містять тільки пробіотичні штами. Така комбінація дозволяє посилити біологічну активність пробіотика й підвищити його терапевтичну активність. Зокрема, в одному з досліджень симбіотичного препарату, що містить *S.boulardii* та інулін, було продемонстровано підвищення стабільності пробіотика в присутності інуліну [32].

Для зменшення патологічних втрат із блюванням і покращення толерантності до ентерального прийому рідини й харчових продуктів у клінічній практиці часто застосовуються симптоматичні протиблювальні засоби. До таких препаратів, упроваджених у педіатричну практику належать, зокрема, ондансетрон і

домперидон. В основі дії першого препарату лежить ефект блокування рецепторів основного медіатора серотоніну 5-НТЗ. Другий діє через блокаду дофамінових D2-рецепторів. Цікавою альтернативою можуть бути засоби рослинного походження. Зокрема, є дані про високий антиеметичний ефект кореневища імбиру, а саме його активної складової, гінгеролу. Механізм дії досі остаточно не з'ясований, але ймовірно, що він пов'язаний із взаємодією з 5НТ-рецепторами [33]. Є спостереження, які свідчать, що в пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями імбир зменшує тиск на нижній сфінктер стравоходу, полегшує спазми кишечника й запобігає диспепсії, метеоризму й здуттю живота [34]. За даними Е. Soltani та співавт. (2018), ефект імбиру для профілактики нудоти й блювання в передопераційній премедикації суттєво не поступається традиційному ондансетрону [35]. Гінгерол також успішно застосовується для подолання блювання при хіміотерапії онкологічних хворих. W.P. Chang зі співавт. у масштабному метааналізі, який охоплював 10 рандомізованих контрольованих досліджень, підтвердили, що імбир зменшує гостру нудоту й блювання, що індуковані хіміотерапією (співвідношення шансів 0,60; 95% ДІ 0,42–0,86; P = 0,006) [36].

На даний час в Україні доступний препарат, що поєднує якості ОРС, пробіотика, пребіотика й антиеметичного засобу. До складу препарату Реогель входять такі активні інгредієнти, як інулін, глюкоза, цитрат калію, натрію хлорид, екстракт кореневища імбиру і сахароміцети буларді (*Saccharomyces boulardii*). 100 мл гелю містить 1700 мг глюкози; 769 мг цитрату калію, що відповідає 475 мг цитрату і 78 мг калію; натрію хлорид — 226,6 мг, що відповідає 124 мг хлору і 102,6 мг натрію. За складом Реогель відповідає рекомендаціям ВООЗ щодо оптимального розчину для пероральної регідrataції. Антиеметична активність Реогелю забезпечується натуральним компонентом, екстрактом кореню імбиру, гінгеролом. Крім того, 100 мл Реогелю містить 10 мільярдів *Saccharomyces boulardii*, які потенціюються пребіотиком інуліном. Препарат являє собою гель, призначений для перорального застосування. Препарат має приємний смак, що забезпечує добрий комплаєнс.

Нами було проведено порівняльне клінічне дослідження ефективності препарату Реогель у дітей віком від 3 до 6 років з гострими інфекційними діареями, які перебували на стаціонарному лікуванні. Для цього методом простої рандомізації за допомогою випадкових чисел діти цієї вікової категорії, госпіталізовані до інфекційного відділення з діагнозом гострої інфекційної діареї, розподілялись на дві групи: основну й групу порівняння. Пацієнти обох груп проходили обстеження й отримували лікування відповідно до локального протоколу. Усі діти отримували регідrataційну терапію, за показаннями призначались антибактеріальні засоби, для полегшення симптомів ситуційно призначались жарознижуючі препарати (парацетамол) і антиеметики (ондансетрон). Пацієнтам основної групи як регідrataційний засіб призначався препарат Реогель, а в групі порівняння — традиційний ОРС. Препарат Рео-

гель призначався всередину по 10 мл (2 чайні ложки) тричі на добу (з обов'язковим запиванням достатньою кількістю води) відповідно до чинної інструкції. Прийом засобів для пероральної регідrataції (традиційний ОРС або Реогель) відбувався впродовж усього часу стаціонарного лікування. Загалом до дослідження було залучено 60 дітей. Для аналізу й статистичної обробки з цієї когорти відібрали пацієнтів, час стаціонарного лікування яких був 3 дні та більше. Основну групу становили 27 дітей, які отримували Реогель, а групу порівняння — 21 дитина. Характеристика груп подана в табл. 3.

За демографічними й клінічними характеристиками основна група й група порівняння були статистично еквівалентними. У всіх пацієнтів при госпіталізації спостерігалась діарея, у більшості хворих на момент госпіталізації були наявні лихоманка, скарги на блювання й симптоми дегідrataції. Тривалість догоспітального етапу в усіх пацієнтів не перевищувала 3 дні.

Оцінку ефективності Реогелю проводили за допомогою порівняння тривалості основних симптомів захворювання, тривалості застосування парентеральної регідrataції і частоти призначення ондансетрону. В усіх випадках спостерігався сприятливий перебіг захворювання й відбувалася виписка пацієнтів у задовільному стані з клінічним одужанням чи покращенням. Випадків летальності й переводу хворих в інший лікувальний заклад чи відділення серед даної когорти пацієнтів не було. У дітей з основної групи і групи порівняння не було зафіксовано епізодів небажаних побічних явищ,

пов'язаних з прийомом лікарських засобів, або вимушеної відміни призначеної терапії. Препарат Реогель добре переносився. Усі діти відзначали приємний смак препарату. Дані результатів лікування обох груп наведені в табл. 4.

За результатами даного спостереження ми не виявили суттєвої різниці за тривалістю основних клінічних симптомів захворювання, таких як діарея, блювання й симптоми дегідrataції, а також за частотою і тривалістю застосування парентеральної регідrataції між групами дітей, які отримували Реогель і стандартні засоби для пероральної регідrataції ($p > 0,05$ за критерієм хі-квадрат, тестом Манна — Уїтні). Необхідно відзначити, що в групі дітей, які отримували Реогель, тривалість лихоманки була значно меншою.

В основній групі була меншою частота призначення протиблювального засобу (ондансетрон) порівняно з групою порівняння: 3 (11,1 %) проти 7 (33,3 %) ($p = 0,06$ за критерієм хі-квадрат).

Оцінюючи ефективність препарату Реогель у дітей з гострими кишковими інфекціями, ми констатуємо, що Реогель не поступається за своїми можливостями щодо відновлення водно-електролітного балансу традиційним засобам ОРС. Природний антиеметичний компонент Реогелю дозволяє зменшити необхідність введення стандартних антиеметичних засобів (ондансетрон). Зважаючи на кращий профіль безпеки природного засобу, від заміни ондансетрону слід очікувати зменшення ризику розвитку небажаних побічних явищ, пов'язаних із прийомом лікарського засобу. Завдяки

Таблиця 3. Характеристика груп пацієнтів

Показник	Основна група	Група порівняння	P
Кількість пацієнтів, n	27	21	
Вік, М (Q1-Q3)	4,0 (3,1–5,0)	4,0 (3,1–5,0)	0,905
Хлопчики, n (%)	18 (66,7)	15 (71,4)	0,764
Дівчата, n (%)	9 (33,3)	6 (28,6)	0,764
День госпіталізації, М (Q1-Q3)	1 (1–2)	1 (1–3)	0,317
Етіологія, n/%			
Ротавірус	10/37,0	5/23,8	0,366
Норовірус	1/3,7	1/4,8	1,0
Сальмонела	3/11,1	1/4,8	0,621
Кампілобактер	1/3,7	0	1,0
Не встановлена	12/44,4	14/66,7	0,153
Без дегідrataції, n/%	5/18,5	6/28,6	0,498
Дегідrataція I ст., n/%	12/44,4	12/57,1	0,561
Дегідrataція II ст., n/%	10/37,0	3/14,3	0,107
Лихоманка, n/%	19/70,4	19/90,5	0,152
Діарея, n/%	27/100	21/100	НВ
Блювання, n/%	18/66,7	17/81,0	0,338

Примітки: М — медіана; Q1, Q3 — перший і третій квартилі; НВ — не визначається.

Таблиця 4. Результати лікування пацієнтів основної групи й групи порівняння

Показник	Основна група	Група порівняння
Кількість пацієнтів, n	27	21
Тривалість лихоманки, години, М (Q1-Q3)	24 (24–66)	48 (24–48)
Тривалість діареї, години, М (Q1-Q3)	72 (36–84)	72 (48–96)
Тривалість блювання, години, М (Q1-Q3)	24 (24–24)	24 (24–24)
Тривалість симптомів дегідратації, години, М (Q1-Q3)	48 (24–72)	48 (48–72)
Тривалість перебування в стаціонарі, дні, М (Q1-Q3)	5 (4–5)	4 (3–5)
Пацієнти, які отримували парентеральну регідrataцію, n/%	21/77,8	17/81,0
Тривалість парентеральної регідrataції, години, М (Q1-Q3)	24 (24–48)	24 (24–48)
Пацієнти, які отримували антиеметики (ондансетрон), n/%	3/11,1	7/33,3

Примітки: М — медіана; Q1, Q3 — перший і третій квартилі.

комплексному складу Реогелю також спрощується процес давання дітям медикаментів, оскільки замість чотирьох окремих препаратів (ОРС, антиеметик, про-біотик і пребіотик) є можливість дати один засіб. Крім того, приємні органолептичні властивості покращують прихильність дитини до прийому медикаменту, що має велике значення в досягненні успіху при лікуванні де-гідратації в дітей. Результати цього спостереження да-ють підставу рекомендувати Реогель як альтернативу традиційному ОРС у дітей з інфекційними діареями, що супроводжуються легким і помірним ступенем де-гідратації.

На завершення зазначимо, що дегідратація в дитя-чому віці може ускладнювати різні патологічні стани. Здебільшого втрати рідини в дитячому віці пов’язані з такими патологічними синдромами, як діарея, блю-вання й лихоманка. Вчасна корекція водно-електро-літного балансу необхідна для запобігання порушен-ням гемоциркуляції і тяжким розладам метаболізму. Застосування препаратів для пероральної регідrataції в поєднанні з симптоматичними засобами, які зменшу-ють патологічні втрати рідини, є основним напрямком лікування захворювань, що супроводжуються синдро-мом дегідратації, незалежно від його етіології.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Vega R.M., Avva U. Pediatric Dehydration. StatPearls. StatPearls Publishing. 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28613793>.
2. Hubert P. Déshydratation aiguë du nourrisson. J. Pediatr. Pueric. 2008. 21. 124-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1846766>.
3. O’Ryan M.L., Matson D.O., Pickering L.K. Pediatric gastroen-teritis. StatPearls Publishing, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499939>.
4. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. ESPGHAN/ESPID Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2014. 39. 132-52.
5. Stephen J. Pathogenesis of infectious diarrhea. Can. J. Gastroen-terol. 2001. 15(10). 669-83.

6. Ramig R.F. Pathogenesis of Intestinal and Systemic Rotavirus In-fection. J. Virol. American Society for Microbiology. 2004. 78. 10213-20. <http://jvi.asm.org>.
7. Hellysaz A., Hagbom M. Understanding the Central Nervous Sys-tem Symptoms of Rotavirus: A Qualitative Review. Viruses. MDPI AG. 2021. 13. 658. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34069368>.
8. Sanger G.J., Andrews P.L.R. Treatment of nausea and vomiting: Gaps in our knowledge. Auton. Neurosci. Basic Clin. Auton Neurosci. 2006. P. 3-16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16934536>.
9. Hagbom M., Istrate C., Engblom D., Karlsson T., Rodriguez-Di-az J., Buesa J. et al. Rotavirus stimulates release of serotonin (5-HT) from human enterochromaffin cells and activates brain structures involved in nausea and vomiting. PLoS Pathog. 2011. 7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2136449>.
10. Dawlett M., Kalia A. Maintenance Fluid Requirements in Disease. Niebuhr V., Urbani M.J., editors. Core Concepts Pediatr. 2nd ed. Dept. of Pediatrics. University of Texas Medical Branch. https://www.utmb.edu/Pedi_Ed/CoreV2/Fluids/Fluids7.html.
11. Voldby A.W., Brandstrup B. Fluid therapy in the periopera-tive setting-A clinical review. J. Intensive Care. 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2733950>.
12. Hayes W.J., VanGilder D., Berendse J., Lemon M.D., Kappes J.A. Cyclic vomiting syndrome: Diagnostic approach and current manage-ment strategies. Clin. Exp. Gastroenterol. 2018. P. 77-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3033754>.
13. Rome Foundation. Rome IV Criteria. 2021. <https://theromefoun-dation.org/rome-iv/rome-iv-criteria>.
14. Raucci U., Borrelli O., Di Nardo G., Tambucci R., Pavone P., Salvatore S. et al. Cyclic Vomiting Syndrome in Children. Front. Neurol. 2020. P. 583425. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3267239>.
15. Donohoe P.B., Kessler R., Beattie T.F. Exploring the clinical utility of blood ketone levels in the emergency department assessment of paediatric patients. Emerg. Med. J. 2006. 23. 783-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1679600>.
16. Levy J.A., Waltzman M., Monuteaux M.C., Bachur R.G. Value of point-of-care ketones in assessing dehydration and acidosis in children with gastroenteritis. Acad. Emerg. Med. [Internet]. Acad. Emerg. Med. 2013. 20. 1146-50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24238317>.
17. Cartwright M.M., Hajja W., Al-Khatib S., Hazeghazam M., Sreedhar D., Li R.N. et al. Toxigenic and Metabolic Causes of Ketosis and Ketoacidotic Syndromes. Crit. Care Clin. 2012. P. 601-31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22998993>.

18. Dhillon K.K., Gupta S. *Biochemistry, Ketogenesis. StatPearls*. 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29630231>.
19. Laffel L. *Ketone Bodies: a Review of Physiology, Pathophysiology and Application of Monitoring to Diabetes. Diabetes Metab. Res. Rev.* 1999. 15. 412-26.
20. Bai K., Fu Y., Liu C., Xu F., Zhu M. *Pediatric non-diabetic ketoacidosis: A case-series report. BMC Pediatr. [Internet]. BioMed Central Ltd.* 2017. 17. /pmc/articles/PMC5735941.
21. Gennari F.J., Weise W.J. *Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. American Society of Nephrology.* 2008. P. 1861-8. www.cjasn.org.
22. Jain N., Reilly R. *Acid/Base Disorders: Metabolic Alkalosis. Ren. Urol. News.* 2017. <https://www.renalandurologynews.com/home/decision-support-in-medicine/nephrology-hypertension/acid-base-disorders-metabolic-alkalosis>.
23. Souto G., Donapetry C., Calviño J., Adeva M.M. *Metabolic acidosis-induced insulin resistance and cardiovascular risk. Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2011. P. 247-53. /pmc/articles/PMC3155690.
24. Applegate J.A., Walker C.L.F., Ambikapathi R., Black R.R.E., Liu L., Johnson H. et al. *Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children. BMC Public Health.* 2013. 13. S16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24564646>.
25. Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A. *Mechanisms of Action of Probiotics. Adv. Nutr. Oxford University Press.* 2019. P. S49-66. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>.
26. Dhama K., Latheef S.K., Munjal A.K., Khandia R., Samad H.A., Iqbal H.M.N. et al. *Probiotics in Curing Allergic and Inflammatory Conditions — Research Progress and Futuristic Vision. Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2017. 10. 105-18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029082>.
27. Groeger D., O'Mahony L., Murphy E.F., Bourke J.F., Dinan T.G., Kiely B. et al. *Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. Gut Microbes.* 2013. 4. 325-39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23842110>.
28. Kelesidis T., Pothoulakis C. *Efficacy and safety of the probiotic Saccharomyces boulardii for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. Therap. Adv. Gastroenterol.* 2012. 5. 111-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22423260>.
29. Dinleyici E.C., Kara A., Dalgic N., Kurugol Z., Arica V., Metin O. et al. *Saccharomyces boulardii CNCM I-745 reduces the duration of diarrhoea, length of emergency care and hospital stay in children with acute diarrhoea. Benef. Microbes.* 2015. 6. 415-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25653151>.
30. Inulin | C228H382O191. *PubChem. Natl. Cent. Biotechnol. Inf.* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Inulin>.
31. Bărboi O.-B., Ciortescu I., Chirilă I., Anton C., Drug V. *Effect of inulin in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation (Review). Exp. Ther. Med.* 2020. 20. 1-1. /pmc/articles/PMC7579772.
32. Sarwar A., Aziz T., Al-Dalali S., Zhang J., Din J. ud, Chen C. et al. *Characterization of synbiotic ice cream made with probiotic yeast Saccharomyces boulardii CNCM I-745 in combination with inulin. LWT.* 2021. 141. 110910.
33. Li X., Ao M., Zhang C., Fan S., Chen Z., Yu L. *Zingiberis Rhizoma Recens: A Review of Its Traditional Uses, Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology [Internet]. Evidence-based Complement. Altern. Med.* 2021. /pmc/articles/PMC7943299.
34. Nikkhah Bodagh M., Maleki I., Hekmatdoost A. *Ginger in gastrointestinal disorders: A systematic review of clinical trials. Food Sci. Nutr.* 2019. P. 96-108. /pmc/articles/PMC6341159.
35. Soltani E., Jangjoo A., Afzal Aghaei M., Dalili A. *Effects of preoperative administration of ginger (Zingiber officinale Roscoe) on postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. J. Tradit. Complement Med.* 2018. 8. 387-90. /pmc/articles/PMC6035306.
36. Chang W.P., Peng Y.X. *Does the Oral Administration of Ginger Reduce Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting? A Meta-analysis of 10 Randomized Controlled Trials. Cancer Nurs.* 2019. 42. E14-23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30299420>.

Отримано/Received 02.06.2021

Рецензовано/Revised 21.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 29.06.2021

Information about authors

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

Vitalii Yevtushenko, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric infectious diseases, O.O. Bogomolets National Medical University; e-mail: evv1972@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6610-8394>

O.M. Yevtushenko, KNP "Kyiv City Children's Clinical Hospital 2", Kyiv, Ukraine

Y.A. Maevska, KNP "Kyiv City Children's Clinical Hospital 2", Kyiv, Ukraine

V.V. Babak, KNP "Kyiv City Children's Clinical Hospital 2", Kyiv, Ukraine

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.

S.O. Kramarov¹, V.V. Yevtushenko¹, O.M. Yevtushenko², Ye.A. Maevska², V.V. Babak²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Municipal Non-Profit Enterprise "Kyiv City Children's Clinical Hospital 2", Kyiv, Ukraine

The problem of dehydration in pediatrics

Abstract. Dehydration syndrome often complicates the course of various diseases in children. The article covers the main pathological conditions that are accompanied by fluid loss, such as infectious diarrhea, cyclic vomiting syndrome, non-diabetic ketosis and ketoacidosis. The pathophysiological mechanisms that lead to water and electrolyte loss are described, as well as methods for correcting dehydration in pediatrics. We presented the results of a clinical study of Reogel, which was used for oral rehydration in children with acute infectious diarrhea receiving inpatient treatment. Ac-

cording to the results of this observation, we did not find a significant difference in the duration of the main clinical symptoms of the disease, such as diarrhea, vomiting and dehydration symptoms, as well as the frequency and duration of parenteral rehydration between groups of children receiving Reogel and standard oral rehydration. The results of this study give grounds to consider Reogel as an alternative to traditional oral rehydration in children with infectious diarrhea, accompanied by mild and moderate dehydration.

Keywords: dehydration; children; oral rehydration



Вітаємо Леоніда Сергійовича Овчаренка!

16 липня 2021 р. виповнюється 70 років від дня народження лікаря-педіатра, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри педіатрії та неонатології Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України» Леоніда Сергійовича Овчаренка. Ми з упевненістю можемо сказати, що вітаємо сьогодні людину яскраву, мудру, великого професіонала та істинного майстра своєї справи.

Народився Леонід Сергійович в селі Ягідному Новомосковського району Дніпропетровської області в сім'ї службовця. З найперших днів професійна діяльність Леоніда Сергійовича була пов'язана з педіатрією. Після закінчення Дніпропетровського медичного інституту в 1974 році проходив первинну спеціалізацію в інтернатурі на базі головної лікарні залізничників м. Вологди Північної залізниці, по 1982 рік працював дільничним лікарем дільничної лікарні станції Малашуйка Північної залізниці та дільничним лікарем залізничної лікарні станції Нижньодніпровськ-Вузол Придніпровської залізниці. У ці роки ювіляр сформувався як справжній дитячий лікар-практик, тому що йому доводилося самому вирішувати складні медичні та організаційні проблеми в умовах обмежених інструментальних і лабораторно-діагностичних можливостей.

Надалі його трудове життя виявилось надовго пов'язаним із містом Запоріжжям, в якому Л.С. Овчаренко в 1982 році вступив до клінічної ординатури на кафедру педіатрії тоді



ще Запорізького інституту удосконалення лікарів (потім — Запорізька медична академія післядипломної освіти (ЗМАПО)).

За час роботи в ЗМАПО Л.С. Овчаренко пройшов шлях від клінічного ординатора, асистента, доцента до професора, завідувача кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії (з 01.06.2021 р. — кафедра педіатрії та неонатології), постійно виконуючи величезний обсяг педагогічної, лікувальної та наукової роботи.

У 1989 році захистив кандидатську дисертацію на тему «Ліпідний обмін і гормональний статус дітей з лімфатико-гіпопластичним діатезом», а в 1996 році — докторську дисертацію на тему «Клініко-метаболическі особливості у дітей з аномаліями конституції, хворих на гостру бронхолегеневу патологію у взаємозв'язку з вітамінною забезпеченістю».

Здійснення всіх професійних планів професора Овчаренка реалізується завдяки створеному ним лікувально-профілактичному комплексу клінічних баз, який включає дитячу клінічну лікарню № 1 м. Запоріжжя, Запорізький міський дитячий імунологічний центр, Запорізький обласний спеціалізований будинок дитини «Сонечко», республіканський дитячий санаторій «Бердянськ», де проводиться велика лікувально-консультативна, наукова і методично-аналітична робота.

Під керівництвом професора Л.С. Овчаренка захищено 15 кандидатських дисертацій, 1 — на здобуття наукового

ступеня доктора філософії, 1 докторська дисертація, нині виконується 1 кандидатська дисертація. Л.С. Овчаренко — автор понад 445 наукових публікацій, 8 патентів на винахід, 6 раціоналізаторських пропозицій, 7 нововведень, 12 методичних рекомендацій, 14 інформаційних листів, 35 навчальних посібників, підручників і монографій. Інноваційні технологічні рішення, інформативність, високий економічний ефект завдяки оптимізації та скороченню часу обстеження і лікування хворих дітей ставлять наукові розробки Л.С. Овчаренка на високе місце серед досягнень української науки.

Л.С. Овчаренко є членом правління Асоціації дитячих імунологів України, членом правління Асоціації дитячих лікарів Запоріжжя, членом спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Під його керівництвом на кафедрі здійснюються сучасні програми з виявлення та корекції нейроендокринно-імунних порушень у дітей з гострою патологією бронхолегеневої системи, захворювань травної системи, алергічних захворювань і порушень процесу остеогенезу залежно від віку дитини. Сьогодні на підставі наукових розробок Л.С. Овчаренка отримано істотні результати з медико-практичної та наукової значущості впровадження неінвазивних лікувально-діагностичних педіатричних технологій. Матеріали наукових досліджень широко представлені на всеукраїнських і міжнародних конгресах, симпозіумах і конференціях педіатрів, неонатологів та лікарів сімейної медицини. Лікувально-діагностичні, профілактичні технології щодо розробок професора Л.С. Овчаренка широко впроваджені в клінічну практику медичних установ України й увійшли у стандарти обстеження та протоколи лікування дітей.

Л.С. Овчаренко — чудовий наставник молодих лікарів, які працюють на кафедрі та в лікувальних установах регіону. Під його керівництвом підготовлено 89 клінічних ординаторів, з яких 27 — іноземні громадяни. Велика робота проводиться з професійної перепідготовки лікарів-педіатрів. За період керівництва колективом кафедри на її курсах навчалося понад 6500 лікарів-педіатрів і 485 лікарів-інтернів. У період підготовки на циклах удосконалення лікарів на кафедрі педіатрії та неонатології, крім науково-практичних знань, слухачам прищеплюються принципи високого професіоналізму, етики і деонтології, що були прийняті Гельсінською декларацією і Рекомендаціями з належної клінічної практики (GCP).

Професор Овчаренко постійно здійснює лікувально-консультативну допомогу в лікувально-профілактичних уста-

новах міста та області, є членом експертної ради з питань дитячої смертності. Докладає масу зусиль щодо поліпшення матеріально-технічної бази кафедри та її клінічних баз.

Традиційно професор Л.С. Овчаренко бере активну участь у громадському житті. Проводить активну санітарно-освітню роботу — виступає на радіо і телебаченні, в періодичній пресі з доповідями і бесідами з профілактики, діагностики та лікування захворювань у дітей. За вагомий внесок у розвиток медицини Запорізької області професор Л.С. Овчаренко у 2004 році нагороджений медаллю «За розвиток Запорізького краю». Указом Президента України № 251/2017 від 23 серпня 2017 року за значний особистий внесок у державне будівництво, соціально-економічний, науково-технічний, культурно-освітній розвиток України, вагомі трудові здобутки та високий професіоналізм йому присвоєно почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України».

Життєвий шлях Л.С. Овчаренка гідний найвищих похвал. Пройшовши дорогу від чудового сина до прекрасного діда і прадіда, від допитливого студента до всіма шанованого професора і блискучого керівника, Леонід Сергійович, безумовно, є бездоганим прикладом для колег, учнів, дітей, онуків і правнуків. Як людина талановита і наділена широкою душею, він, як і раніше, продовжує професійно виховувати й підтримувати не одне покоління учнів.

Професор Л.С. Овчаренко зустрічає свій ювілей у розквіті творчих сил і енергії, нових наукових ідей і планів. Так і повинно бути, тому що сила лікаря — в його серці, в любові до людини. Ми впевнені, що попереду Леоніда Сергійовича чекає ще більш плідне і цікаве життя, освітлене накопиченим життєвим досвідом і мудрістю.

Вельмишановний Леоніде Сергійовичу! Всі Ваші колеги, учні та друзі від щирого серця дякують Вам за прекрасні людські якості, турботу, доброту й участь в нашому житті! У свято 70-річчя ми зичимо Вам нестримного бажання любити і цінувати кожную неповторну мить, яку дарує Вам життя! Нехай такі миті триватимуть і будуть Вас завжди радувати! Бажаємо найміцнішого у світі здоров'я! Нехай ніякі перепони не стануть на шляху! Нехай життя приносить Вам тільки задоволення й удачу! Щастя Вам і сердечного тепла!

*Колектив кафедри педіатрії та неонатології
Державного закладу «Запорізька медична
академія післядипломної освіти
Міністерства охорони здоров'я України»,
редакція журналу «Здоров'я дитини» ■*





Clinically suspected myocarditis complicating dengue shock syndrome: a case report and literature review of cardiac complication in dengue-affected pediatric patient

Abstract. We report a case of dengue shock syndrome complicated by clinically suspected acute myocarditis in pediatric patient at a limited-resources hospital in a rural area and review the literature. A 12-year-old boy who experienced dengue shock syndrome developed bradycardia on day 7th of illness. His electrocardiogram during the bradycardia showed sinus bradycardia with a rate of 50 beats per minute. Atropine sulfate and dobutamine, alongside supportive management, were administered. The patient recovered 4 days later. We found a total of seven articles involving pediatric patient with dengue illness and cardiac complications by PubMed search. Clinical manifestations of cardiac involvement in pediatric patient with dengue varied and were mostly transient from tachy-bradyarrhythmia, sinus node dysfunction, low blood pressure, decreased ejection fraction, lower cardiac output, and increased cardiac enzyme. Transient cardiac abnormality can be an important presentation, and physician should have high awareness of cardiac complication in dengue-affected pediatric patients to manage them accordingly.

Keywords: dengue; shock; myocarditis; bradycardia; pediatric; case report

Introduction

Dengue is a viral infection that is transmitted to human by mosquitos of *Aedes* family. It is endemic in most tropical countries and serious health problems, especially in developing countries of Southeast Asia. Dengue is hyperendemic in Indonesia, where all four serotypes of dengue are found in the region. Among four serotypes of dengue virus (DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4), DENV-3 was the most prevalent in Indonesia [1]. Indonesia typically reports the highest number of cases in the WHO Southeast Asia Region. Prayitno et al. (2017) reported that more than 80% of children aged 10 years or over have experienced dengue infection at least once in their life [2].

Infection with dengue virus results in a wide range of clinical manifestations from uncomplicated self-limiting dengue fever (DF) to more severe presentation, including dengue hemorrhagic fever (DHF) and dengue shock syndrome (DSS). World Health Organization defines four

cardinal features of DHF as: 1) Fever lasting 2–7 days, occasionally biphasic, 2) Hemorrhagic tendency shown by one of the following: positive tourniquet test; ecchymosis or purpura; bleeding from mucosa, gastrointestinal tract, injection sites or other locations; hematemesis or melena, 3) Thrombocytopenia (platelet count $\leq 100 \times 10^9$ cells/L), 4) Evidence of plasma leakage owing to increased vascular permeability shown by one of the following: increased hematocrit (> 20 % above average for age, sex, population); decreased hematocrit after intervention (> 20 % of baseline) [3].

Hadinegoro reported that DSS prevalence in almost all hospitals in Indonesia was 16–40 %, with a mortality rate between 5.7 and 50 % [4]. Cardiac complications in DSS are uncommon. Myocarditis is the most frequent form of cardiac complication of dengue reported worldwide. But the clinical manifestations of myocarditis vary considerably from asymptomatic, self-limiting, dysrhythmias,

to life-threatening myocardial ischemia with cardiogenic shock. Endomyocardial biopsy (EMB) of the myocardium is the golden standard for diagnosing myocarditis, but this method is highly unavailable in Indonesia. This diversity of clinical manifestation and limitation of performing EMB throws a great challenge in diagnosing dengue myocarditis [5].

Case Report

A 12-year-old boy referred to the emergency department of a limited-resources hospital in a rural area because of 7-day fever associated with black stool, lethargy, hypotension, and bradycardia. He also complained of headache and abdominal pain. His past medical history was unremarkable. He was a developmentally normal child with up-to-date immunization and no history of significant illness or hospitalization. The child was previously treated in another hospital and has received 10 units of thrombocyte concentrate transfusion in the last two days, fluid replacement of ringer lactate infusion, dexamethasone injection, ranitidine injection, and ampicillin injection.

On general physical examination, the child was lethargic but fully aware with a temperature of 36.2 °C, blood pressure was 90/60 mm Hg, heart rate was 65 beats per minute (bpm), respiratory rate was 24 breaths per minute, body weight was 25 kg. Respiratory examination was normal. Cardiovascular examination revealed no audible murmur or other cardiac

abnormality. Abdominal pain in epigastric area was found. The rest of his physical examination was unremarkable.

Complete blood count showed leukopenia (white cell count $3.9 \times 10^9/L$) and thrombocytopenia (platelet count $16,000/mm^3$). Hematocrit 46.7 %. Electrolyte was within normal limits. Widal test on 4th day of fever (data from previous hospital) was within normal limits. Dengue NS1 antigen and immunoglobulin M assays were not available. A clinical diagnosis of dengue shock syndrome was made.

The patient was admitted to intensive care unit for close monitoring. He was prescribed fluid replacement of asering infusion, parenteral inotropic agent of dobutamine, metamazole injection to relieve the fever, and ranitidine injection for gastroprotective agent.

Over the next 6 hours, there was an improvement in blood pressure (112/72 mm Hg), but heart rate was decreased. The patient experienced worsening of bradycardia ranging from 40 to 60 bpm. Atropine 0.5 mg was prescribed to treat the bradycardia and repeated every 3 minutes.

Chest X-ray was unremarkable. Electrocardiography (ECG) showed sinus bradycardia (figure 1). Echocardiography 24 hours after admittance was unremarkable and showed normal cardiac function. Evidence of pericarditis or pericardial effusion was not found. A clinically suspected diagnosis of myocarditis caused by dengue virus was made.

Management was focused on the symptomatic treatment of dengue fever with serial monitoring of platelet

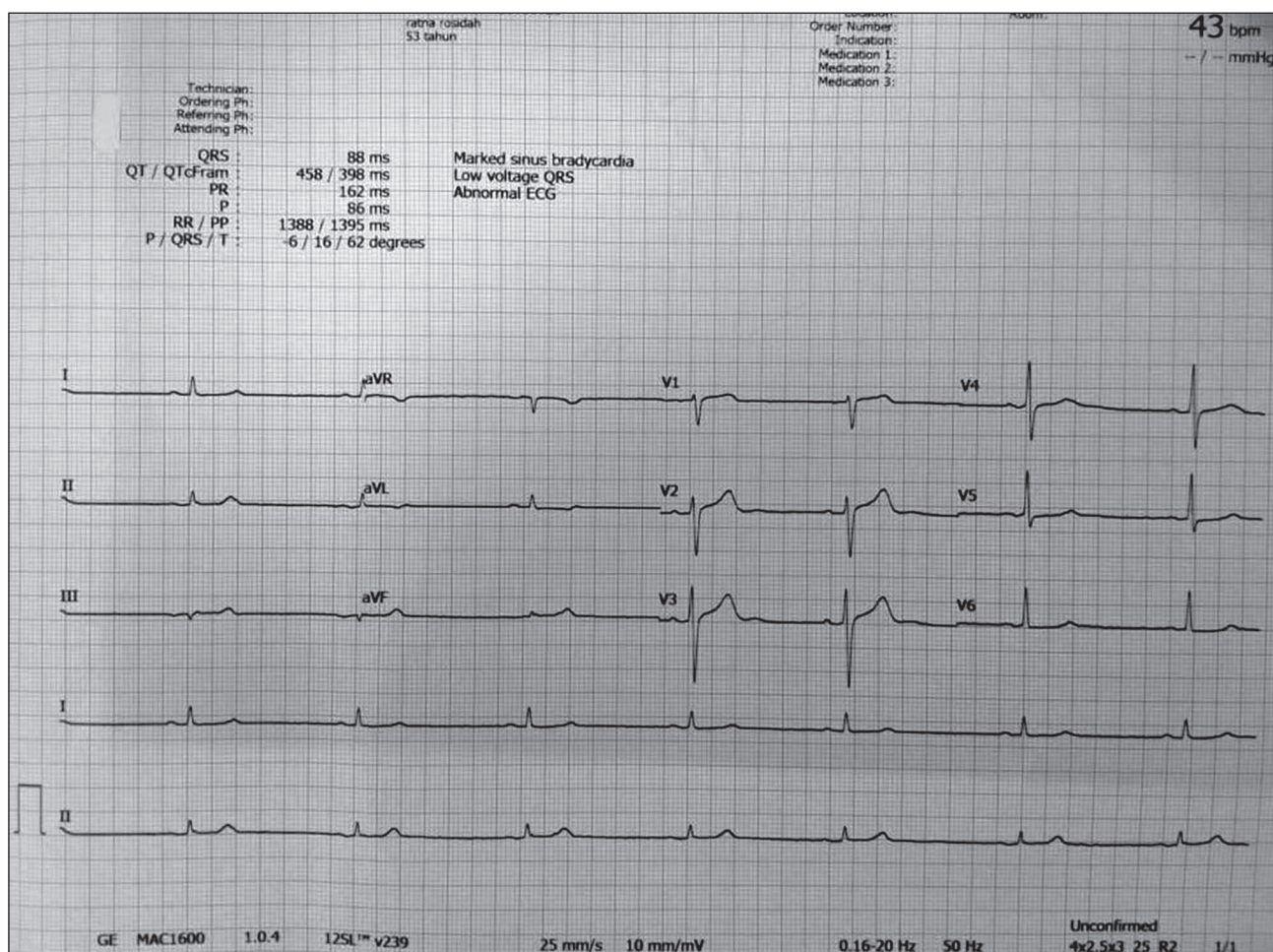


Figure 1. Electrocardiography showed sinus bradycardia

Table 1. Summary of articles involving pediatric patient with dengue infection and their cardiac manifestation

Article	Study design	Subject (person)	Age (year)	Dengue classification	Cardiac manifestation
Kabra et al., 1998 [6]	Clinical study	54	0.5–12	DF, DHF, DSS	Echo: Myocardial dysfunction (decreased EF) found in all stages of severity (16.7 % of total children)
Khongphatthanayothin et al., 2007 [7]	Clinical study	91	9–12	DF, DHF, DSS	Echo: Left ventricular dysfunction (EF < 50 %)
Gowrishankar et al., 1994 [8]	Case report	1	10	DHF	ECG: T wave inversion, Echo: LV Dysfunction, right pleural effusion, mitral regurgitation Cardiac enzyme: CPK-MB normal
Khongphatthanayothin et al., 2000 [9]	Case report	2	7	DHF	ECG: Mobitz type 1, 2nd degree AV block, 1st degree AB block, occasional PVC Echo: normal Cardiac enzyme: not stated
Promphan et al., 2004 [10]	Case report	1	13	DSS	ECG: junctional escape rhythm Echo: left ventricular dysfunction (EF 40 %) Cardiac enzyme: elevated CK-MB and troponin T level
Shah, 2007 [11]	Case report	1	11	DSS	ECG: ND Echo: left ventricular dilatation, systolic dysfunction Cardiac enzyme: elevated CPK-MB
Aslam et al., 2016 [12]	Case report	1	12	DF	ECG: sinus bradycardia (50 bpm) Echo: decreased EF of 52 %, global hypokinesia Cardiac enzyme: elevated CK-MB

Table 2. Diagnostic criteria for clinically suspected myocarditis [5]

Clinical Presentation
— Acute chest pain, pericarditic, or pseudo-ischemic — New-onset (days up to 3 months) or worsening of: dyspnea at rest or exercise, and/or fatigue, with or without left and/or right heart failure signs — Subacute/chronic (3 months) or worsening of: dyspnea at rest or exercise, and/or fatigue, with or without left and/or right heart failure signs — Palpitation, and/or unexplained arrhythmia symptoms and/or syncope, and/or aborted sudden cardiac death — Unexplained cardiogenic shock
Diagnostic Criteria
<i>I. ECG/Holter/stress test features</i> Newly abnormal 12 lead ECG and/or Holter and/or stress testing, any of the following: I to III degree atrioventricular block, or bundle branch block, ST/T wave change (ST elevation or non ST elevation, T wave inversion), sinus arrest, ventricular tachycardia or fibrillation and asystole, atrial fibrillation, reduced R wave height, intraventricular conduction delay (widened QRS complex), abnormal Q waves, low voltage, frequent premature beats, supraventricular tachycardia <i>II. Myocardiocytolysis markers</i> Elevated TnT/TnI <i>III. Functional and structural abnormalities on cardiac imaging (echo/angio/CMR)</i> New, otherwise unexplained LV and/or RV structure and function abnormality (including incidental finding in apparently asymptomatic subjects): regional wall motion or global systolic or diastolic function abnormality, with or without ventricular dilatation, with or without increased wall thickness, with or without pericardial effusion, with or without endocavitary thrombi <i>IV. Tissue characterization by CMR</i> Edema and/or LGE of classical myocarditic pattern

counts. On day-2 of hospital admission, the blood pressure was 122/56 mmHg, heart rate was 77 bpm, respiratory rate was 16 breaths per minute. Temperature was 35.6 °C. The patient was continued on intravenous fluid with no clinical signs of shock.

On day-3, the patient felt so much better and showed no episodes of fever and black stool. Blood pressure, heart rate, respiratory rate, and body temperature were all within normal limit. On day-4, follow-up laboratory data showed increased leucocytes (white cell count $7.8 \times 10^9/L$) and thrombocytes (platelet count 279.000/mm³). The patient then was discharged from hospital.

Literature Review

Literature searching regarding cardiac involvement in dengue infection of pediatric patients was done on PubMed. We included only English-language articles. Total of 7 articles available were acquired and summarized in table 1.

Cardiac manifestation from dengue infection in pediatric patients listed in table 1 were obtained from ECG, Echocardiography, and Cardiac Enzyme examination. Kabra et al. [6] and Khongphatthanayothin et al. [7] clinical study that involved groups of patient showed decreased left ventricular function from echocardiography (EF < 50 %) in 10 and 36 % pediatric patients with DSS, respectively. ECG abnormalities are common in myocarditis, but it is neither sensitive nor specific [5]. Various ECG abnormalities found in these case reports are T wave inversion, 1st degree and 2nd degree AV block, junctional escape rhythm, and sinus bradycardia. These ECG abnormalities occurred in all stages of severity of dengue infection [8–12].

Discussion

The diagnosis of dengue shock syndrome was made because the patient fulfilled four cardinal features of DHF and showed signs of circulatory failure. DSS in pediatric patient require a more meticulous approach because they need very specific volumes for fluid resuscitation and are more susceptible to volume overload stress. In this condition, it is important to increase the index of suspicion for myocarditis, enabling the physician to consider other approaches rather than pursuing vigorous fluid therapy [12].

The presence of unexplained bradycardia in dengue shock syndrome patient raised suspicion of myocarditis (table 2). European Society of Cardiology recommends these first line tests to be done in all patients with clinically suspected myocarditis: 12-lead standard electrocardiography; trans-thoracic echocardiography at presentation; troponins, erythrocyte sedimentation rate, and reactive C protein levels; selective coronary angiography and endomyocardial biopsy [5].

Boon (1967) [13] observed the abnormalities in ECG in as many as 44–75 % patients with viral hemorrhagic fever. Sinus bradycardia and prolonged PR interval are the most common abnormalities. Other abnormalities were ST-segment abnormalities, first degree AV block, premature atrial contraction, and premature ventricular contraction. Aslam, 2016 [12] reported similar cases of DHF in a pediatric patient who experienced sinus bradycardia during recovery phase.

ESC guideline doesn't recommend any specific management for arrhythmia, including sinus bradycardia, and so the proper management needs to be following the bradycardia guideline [5]. Sinus bradycardia in this patient was transient and occurred during the recovery phase DSS. The bradycardia responded well to atropine administration that by the 3rd day of hospitalization, atropine was discontinued.

While the mechanism of sinus bradycardia in dengue patient is not yet well understood, an in vitro research showed that dengue virus could cause an increase of the intracellular calcium in the myocardium. This leads to activation of the intrinsic apoptotic pathway and potentially caused myocarditis in dengue infection [14].

Limitations of this case were laboratory tests to confirm dengue infection, including NS1 antigen test and dengue IgM antibody, were not performed. Second, echocardiography obtained 24 hours after admission, whereas the recommended time is as soon as myocarditis is suspected in a patient. Lastly, EMB is not performed due to unavailability.

Conclusions

We reported a patient with dengue hemorrhagic fever who fell into dengue shock syndrome condition complicating with suspected myocarditis. Dengue virus can produce atypical manifestations as acute myocarditis leading to cardiogenic shock by a possible direct virus action on cardiomyocytes. Physicians treating dengue patients should be aware of this possible complication.

References

1. Megawati D., Masyeni S., Yohan B. et al. Dengue in Bali: Clinical characteristics and genetic diversity of circulating dengue viruses. Ed. by Gubler. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017. 11(5). e0005483. doi: 10.1371/journal.pntd.0005483.
2. Prayitno A., Taurel A.-F., Nealon J., Satari H.I., Karyanti M.R., Sekartini R. et al. Dengue seroprevalence and force of primary infection in a representative population of urban dwelling Indonesian children. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017. 11(6). e0005621.
3. Hadinegoro S.R. The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified? *Paediatr. Int. Child Health.* 2012. 32. Suppl 1. 33-38.
4. Kan E.F., Rampengan T. Factor associated with shock in children with dengue hemorrhagic fever. *Paeditrica Indonesia.* 2004. 44. 171-174.
5. Caforio A., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal.* 2013. 34(33). 2636-2648.
6. Kabra S.K., Juneja R., Madhulika, Jain Y., Singhal T., Dar L. et al. Myocardial dysfunction in children with dengue haemorrhagic fever. *Natl Med. J. India.* 1998 Mar-Apr. 11(2). 59-61.
7. Khongphatthanayothin A., Lertsapcharoen P., Supachokchaiwatana P., La-orkhun V., Khumtonvong A., Boonlarpaveechoke C. et al. Myocardial depression in dengue hemorrhagic fever: Prevalence and clinical description. *Pediatric Crit. Care Med.* 2007. 8. 524-529.
8. Gowrishankar K., Rajajee S. Varied manifestations of viral myocarditis. *Indian J. Pediatr.* 1994 Jan-Feb. 61(1). 75-80.
9. Kongpattanayothin A., Chotivitayatarakorn P., Somchit S. et al. Morbitt type I second degree AV block during recovery from dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 2000. 31. 642-645.

10. Promphan W., Sopontammarak S., Pruekprasert P., Kajornwatanakul W., Kongpattanyothin A. Dengue myocarditis. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 2004 Sep. 35(3). 611-613.

11. Shah I. Dengue presenting as viral myocarditis. *Dengue Bull*. 2007. 31. 172-173.

12. Aslam M., Aleem N., Zahid M., Rahman A. Unusual Presentation of Dengue Fever: A child with acute myocarditis. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2016. 16(1). 101-104.

13. Boon W.H. Cardiac involvement in hemorrhagic fever. *J. Singapore Paediatr. Soc*. 1967. 9. 28-45.

14. Szalai G., Krishnamurthy R., Hajnóczky G. Apoptosis driven by IP(3)-linked mitochondrial calcium signals. *EMBO J*. 1999. 18. 6349-6361. doi: 10.1093/emboj/18.22.6349.

Received 31.05.2021

Revised 10.06.2021

Accepted 18.06.2021 ■

Information about authors

Dita Aulia Rachmi, MD, Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia; fax: + 6231-5031752; e-mail: dita.aulia.rachmi-2019@fk.unair.ac.id; contact phone: + 62 821-2234-0369; <https://orcid.org/0000-0003-0741-1542>.

Drastis Mahardiana, Mardi Waluyo Hospital, Blitar, Indonesia

Eka Prasetya Budi Mulia, Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia; <https://orcid.org/0000-0002-2681-7743>.

Agus Subagjo, Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia.

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.

Dita Aulia Rachmi¹, Drastis Mahardiana², Eka Prasetya Budi Mulia¹, Agus Subagjo¹

¹Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia

²Mardi Waluyo Hospital, Blitar, Indonesia

Клінічно підозрюваний міокардит, що ускладнює синдром шоку денге: клінічний випадок та огляд літератури щодо серцевих ускладнень у дитини із лихоманкою денге

Резюме. У статті повідомляється про випадок синдрому шоку денге, ускладненого клінічно підозрюваним гострим міокардитом, у дитини, яка знаходилася в сільській лікарні з обмеженими ресурсами, та наведений огляд літератури. У 12-річного хлопчика, який переніс синдром шоку денге, на 7-й день хвороби розвинулася брадикардія. На електрокардіограмі під час брадикардії зареєстровано синусову брадикардію 50 уд/хв. Поряд із підтримуючим лікуванням вводили сульфат атропіну та добутамін. Пацієнт одужав через 4 дні. За допомогою пошуку в наукометричній базі PubMed ми виявили загалом сім статей, у яких описано лихоманку денге із

серцевими ускладненнями в дітей. Клінічні прояви ураження серця в дитини з лихоманкою денге варіювалися та були переважно тимчасовими, від тахі-брадіаритмії, дисфункції синусових вузлів, низького кров'яного тиску, зменшення фракції викиду, зниження серцевого викиду до підвищеного вмісту кардіоферментів. Транзиторні порушення серцевої діяльності можуть бути важливою ознакою, і лікар повинен мати високу настороженість щодо серцевих ускладнень у дітей із лихоманкою денге, щоб проводити відповідне лікування.

Ключові слова: лихоманка денге; шок; міокардит; брадикардія; дитина; клінічний випадок



Клініко-лабораторні особливості перебігу синдрому Рея в дітей: клінічний випадок

Резюме. Синдром Рея є досить рідкісним захворюванням, що зустрічається в дитячій популяції з частотою приблизно 6 випадків на 100 000 дітей, проте летальність від цієї нозології досить висока і залежить від тяжкості та прогностичних чинників перебігу. З огляду на швидке прогресування неврологічної симптоматики, відсутність чітких предикторів розвитку синдрому Рея, а також на високий рівень летальності ця патологія повинна бути настороною для практичних лікарів у плані діагностики та проведення своєчасних запобіжних заходів щодо можливого прогресування перебігу захворювання. У статті наведені сучасні погляди щодо етіології, патогенезу, клінічного перебігу, лабораторної та морфологічної діагностики синдрому Рея. Подані критерії постановки діагнозу синдрому Рея, рекомендовані Центром з контролю і профілактики захворювань в Атланті. У статті наводиться диференціальна діагностика між класичним (аспіриноасоційований, ідіопатичний) та атипичним синдромом Рея (Рей-подібний синдром), а також акцентується увага на комплексі діагностично-лікувальних заходів. Подається клінічний випадок перебігу класичного синдрому Рея в педіатричній практиці, що трапився в Обласному комунальному некомерційному підприємстві «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Поданий клінічний випадок, на превеликий жаль, завершився летально, й тіло підлягало проведенню автопсії, результати якої, як і морфологічні зміни секційного матеріалу після проведення специфічного забарвлення суданом III, також описані в статті. Огляд випадку завершується підсумуванням та висновками, наголошується на необхідності звернення уваги практикуючих лікарів на можливість розвитку рідкісного синдрому Рея в дітей після вживання ацетилсаліцилвісмісних препаратів, для верифікації нозології слід зважати на специфічні зміни клініко-параклінічних показників, а через відсутність мінімальної дозволеної дози ацетилсаліцилової кислоти підлягає забороні її використовувати в педіатричній практиці як жарознижувальний засіб.

Ключові слова: синдром Рея; ацетилсаліцилова кислота; енцефалопатія; β -окиснення жирних кислот

Вступ

Синдром Рея (Reye Syndrome) — це рідкісний, дуже небезпечний невідкладний стан, що виникає в дітей при дії на організм речовин, які здатні інгібувати β -окиснення жирних кислот із порушенням мітохондріального окисного фосфорилування на фоні перебігу вірусної інфекції, та характеризується швидко прогресуючою токсичною енцефалопатією з жировою дегенерацією внутрішніх органів [9].

Уперше клінічний стан, що отримав назву синдрому Рея, був описаний австралійським патоморфологом Дугласом Рейє в 1963 році після дослідження 21 випад-

ку захворювання в дітей, які спостерігалися в період із 1951 по 1962 рік в одній із лікарень Австралії та в яких була гостра прогресуюча енцефалопатія, що поєднувалась із жировою інфільтрацією внутрішніх органів. Даний стан розвивався в дітей із грипом типу В, які отримували саліцилати. Сімнадцять із 21 наведеного випадку захворювання закінчилися летально. Такі зміни описувались раніше, проте після публікації Д. Рейє стали загальноприйнятим синдромом [1].

Згодом був доведений зв'язок розвитку синдрому Рея з прийомом ацетилсаліцилової кислоти, що використовувалась як антипіретик у терапії гострої рес-

піраторної вірусної інфекції (60–80 %), вітряної віспи (20–30 %), ентеро- та ротавірусної інфекції (5–15 %), у поодиноких випадках гепатиту А, вірусу імунного дефіциту людини, а також і бактеріальної інфекції: коклюшу, шигел, сальмонел, хламідій, мікоплазм тощо [4–6].

Згідно з даними Центру з контролю і профілактики захворювань, пік захворювання був зареєстрований із 1979 по 1980 рік, коли були описані 555 випадків. Дослідження, проведені в Сполучених Штатах Америки в період із 1978 по 1989 рік, показали зв'язок між синдромом Рея і прийомом аспірину під час вірусної інфекції в дітей. Зниження частоти розвитку синдрому Рея пояснюється поширенням рекомендацій Комітету з безпеки лікарських засобів з обмеження використання аспірину в дітей віком до 12 років під час перебігу вірусної інфекції [15].

Пізніше в результаті клінічних спостережень, лабораторних досліджень в поєднанні з гістологічним та електронно-мікроскопічним дослідженням біоптату внутрішніх органів, а також патоморфологічним дослідженням секційного матеріалу при проведенні автопсії летальних випадків були виявлені й інші препарати, що здатні викликати подібні клінічні симптоми синдрому Рея. Такими лікарськими засобами є антибіотики тетрациклінового ряду, зидовудин, диклофенак натрію, аміодарон, варфарин, похідні фенотіазину, димедрол, вальпроєва кислота, мефенамова кислота та багато інших медичних препаратів. Разом із лікарськими засобами як тригерні чинники синдрому можуть бути пестициди, гербіциди, гепатотоксичні гриби (афлатоксин) [7, 8].

Таким чином, прийнято виділяти класичний (аспіринасоційований, ідіопатичний) та атипичний синдром Рея (Рей-подібний синдром).

У 1990 році Центр з контролю за захворюванням в Атланті представив такі клініко-лабораторні та морфологічні критерії діагнозу синдрому Рея [14]:

I. Гостра, незапальна енцефалопатія, що підтверджується клінічно:

- зміна свідомості;
- спинномозкова рідина містить 8 лейкоцитів на 1 мкл.

II. Гепатопатія, підтверджена:

- біопсією печінки або автопсією з характерними для синдрому Рея даними (дрібнокраплинна жирова дистрофія гепатоцитів, масивний стеатоз, зменшення глікогенових включень у гепатоцитах, набряк та набухання мітохондрій, відсутність запальних клітинних інфільтратів), або

- триразовим або більше підвищенням рівня аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) або аміаку в сироватці крові.

III. Якщо доступно — гістологічний зразок з ознаками дегенерації нейронів, церебральний набряк без перивентрикулярного або менінгеального запалення.

IV. Немає інших розумних пояснень для церебральних та печінкових змін.

У подальшому було запропоновано епідеміологічне визначення синдрому Рея: дитина до 16 років із незрозумілою незапальною енцефалопатією в поєднанні

з одною ознакою чи більше: триразове чи більше підвищення рівня АлАТ, АсАТ або аміаку в сироватці чи характерна жирова дистрофія печінки [16].

В основі класичного синдрому Рея лежить генералізоване пошкодження мітохондрій, насамперед мозку, що містить найбільшу кількість мітохондріальних органел із всіх органів організму людини, що й визначає тяжкість стану, а також печінки (без печінкової недостатності), нирок, міокарда та підшлункової залози (клінічно незначимої) із порушенням у них β -окиснення жирних кислот, окисного фосфорилування та розвитком жирової дистрофії внутрішніх органів різного ступеня вираженості [3].

Основним патогенетичним механізмом пошкодження мітохондрій при класичному синдромі Рея є прийом саліцилатів на фоні вірусної інфекції.

За своїми хімічними властивостями ацетилсаліцилова кислота проявляє властивості слабкої кислоти, що, потрапляючи перорально в шлунково-кишковий тракт, у кислому середовищі шлунка практично не іонізується, що збільшує її біодоступність. На відміну від більшості лікарських засобів початковий метаболізм ацетилсаліцилової кислоти відбувається не в печінці, а в тонкому кишечнику під дією ентероцитарної гідролази з утворенням саліцилової кислоти. Всмоктування ацетилсаліцилової та саліцилової кислот через базальну мембрану ентероцитів відбувається шляхом простої дифузії, причому дифузія через біліпідний шар мембрани ентероцитів відбувається тільки для неіонізованої молекули. Через апікальну мембрану ентероцитів ацетилсаліцилова та саліцилова кислоти потрапляють у кровотік, де зв'язуються з білками плазми крові та по ворітній вені (vena portae) доставляється до гепатоцитів печінки, де відбуваються кінцева біотрансформація ацетилсаліцилової кислоти шляхом її гідролізу із залученням цитоплазматичної гідролази та кон'югація з глюкуроновою кислотою та гліцином (амінооцтова кислота) до саліцилової кислоти, салі-

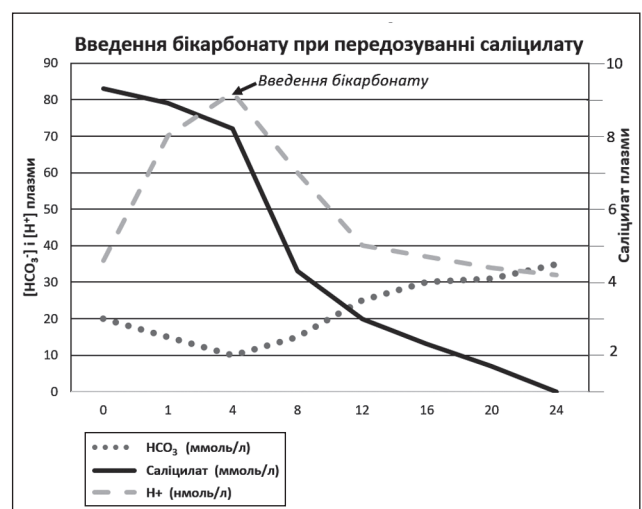


Рисунок 1. Збільшення швидкості елімінації саліцилової кислоти залежно від pH крові (Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Леонов В.В., Мясоєдов В.В., Завгородний И.В. Клиническая биохимия. 2005)

цилфенол глюкуроніду, саліцилацил глюкуроніду, гентезинової та гентезиновосечової кислот [13].

Виводиться саліцилова кислота переважно нирками, шляхом активної секреції в каналцях нефронів у незмінній формі (близько 60–65 %) та у вигляді метаболітів. Причому виведення саліцилової кислоти залежить від рН сечі (у лужному середовищі збільшується іонізація саліцилатів, погіршується їх реабсорбція і значно підвищується елімінація із сечею) (рис. 1) [11].

В експерименті J.F. Glasgow (1999, 2001) на культурах фібробластів продемонстрована можливість продуктів розпаду ацетилсаліцилової кислоти інгібувати ферментативний процес β -окиснення довголанцюгових жирних кислот, як у клітинах пацієнтів. При цьому клітини пацієнтів із синдромом Рея більш чутливі до таких дій (пригнічення β -окиснення жирних кислот відбувається при більш низьких концентраціях саліцилатів порівняно з контрольною групою) [17].

У зв'язку з порушенням внутрішньоклітинного розпаду жирних кислот швидко зростає активність ліпази, відбувається ліполіз тригліцеридів у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності з утворенням вільних жирних кислот, які транспортуються в клітини тканин та органів.

У нормі внутрішньоклітинна біотрансформація жирних кислот починається з їх активації в цитоплазмі за дії ферменту ацил-КоА-синтетази з формуван-

ням ацил-КоА. Сформований комплекс включається в основний шлях перетворення жирних кислот в організмі людини — їх β -окиснення, що проходить у матриксі мітохондрій. Однак внутрішня мембрана мітохондрій непроникна для довголанцюгових ацильних похідних КоА. Тому на внутрішній мітохондріальній мембрані функціонує спеціальна транспортна система, що включає аміноспирт карнітин, який бере участь у перенесенні молекул ацил-КоА до матриксу мітохондрій, де останній включається в цикл β -окиснення жирних кислот. У результаті окиснення відщеплюється двокарбонний фрагмент у вигляді ацетил-КоА (рис. 2) [12].

Синдром Рея супроводжується порушенням β -окиснення жирних кислот, що призводить до зниження кількості кінцевих продуктів метаболізму ліпідів — ацетил-КоА, а відповідно, і кетонів тіл, що викликає дефіцит аденозинтрифосфату (АТФ) та пригнічує глюконеогенез внаслідок зниження активності мітохондріального ферменту піруваткарбоксилази [12]. Сформована гіпоглікемія при синдромі Рея є додатковим фактором порушення роботи внутрішніх органів, особливо головного мозку.

Разом із порушенням β -окиснення жирних кислот сформовані в цитоплазмі клітин ацилкарнітинові комплекси елімінуються з організму шляхом ниркової екскреції, при цьому зменшення вмісту вільного карнітину призводить до формування порочного кола, тобто

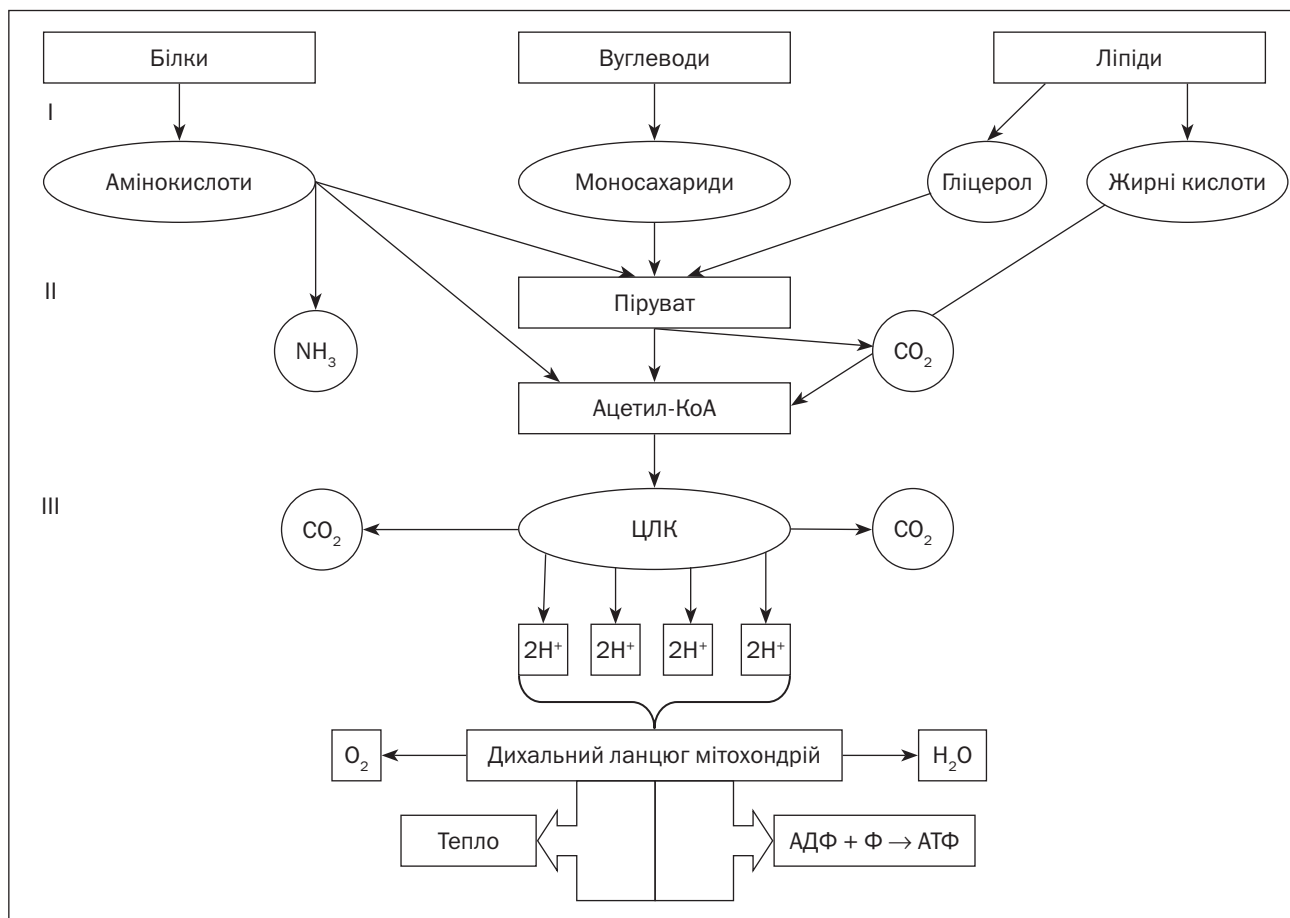


Рисунок 2. Схема катаболізму біологічних молекул (Губський Ю.І. Біологічна хімія. 2000)

Примітки: ЦЛК — цикл лимонної кислоти; NH_3 — аміак.

порушення транспортування молекул ацил-КоА до матриксу мітохондрій [12].

Інгібування окисного фосфорилювання та β-окиснення довголанцюгових жирних кислот супроводжується внутрішньоклітинним накопиченням у вигляді дрібновузлових жирових включень.

Ацетилсаліцилова кислота *in vitro* здатна відкривати циклоспоринчутливі канали, збільшувати проникність іонів H^+ для внутрішньої мембрани мітохондрій, що призводить до їх набухання, деполяризації і порушення окисного фосфорилювання, розвитку генералізованої мітохондріальної дисфункції та наступної загибелі клітин шляхом апоптозу [12].

Вторинним наслідком порушення β-окиснення жирних кислот є порушення орнітинового циклу синтезу сечовини. Розглядаються два можливі механізми порушення даного процесу:

1) блок на рівні орнітинкарбамоїлтрансферази, викликаний зменшенням або відсутністю ферментативної активності, що спостерігається при спадкових типах синдрому Рея;

2) пошкодження мембран та ферментів мітохондрій, що беруть участь у метаболізмі аміаку (у тому числі карбамоїлфосфатсинтетази I, орнітинкарбамоїлсинтетази), що характерно для набутого типу синдрому [12].

На здатність пригнічувати синтез сечовини з аміаку також впливає рівень довголанцюгових та середньоланцюгових жирних кислот та їх проміжні продукти метаболізму, які за участю простагландинів здатні інгібувати ферменти синтезу сечовини [12].

Сформована надлишкова кількість аміаку, що виділяється при посиленому розпаді амінокислот, чинить нейротоксичну дію. У клітинах головного мозку аміак здатен пригнічувати функціонування циклу трикарбонових кислот внаслідок взаємодії амоніаку з α-кетоглутаратом у реакції відновлювального амінування [12]. Гальмування циклу Кребса та зниження рівня АТФ у нервовій тканині спричиняють деполяризацію мембран нервових клітин, порушення синаптичної передачі, цитотоксичний набряк головного мозку, що клінічно проявляється енцефалопатією (нудота, багаторазове блювання, головокружіння, судоми, втрата свідомості) та в тяжких випадках розвитком коматозного стану.

Зв'язок вірусної інфекції та прийом ацетилсаліцилової кислоти в патогенезі синдрому Рея полягають у здатності вірусів, що є екзогенними пірогенами, стимулювати вироблення імунними клітинами ендогенних пірогенів, найбільш значущими з яких є IL-1, IL-6, TNF-α. При цьому було виявлено, що TNF-α безпосередньо здатен інгібувати окисне фосфорилювання, а на фоні прийому ацетилсаліцилової кислоти можливе збільшення рівня TNF-α в сироватці крові у хворих на вірусні інфекції [18].

Клінічно для синдрому Рея характерний продромальний період у вигляді гострого респіраторного захворювання або кишкової інфекції, що триває кілька днів. Через 3–7 днів стан хворого різко погіршується, починається багаторазове блювання, що не приносить полегшення, з'являються геморагічний синдром у вигляді петехіальних висипань або екхімозів на шкірі, помірна гіпертермія, гепатомегалія, зниження діурезу, ознаки наростаючого впродовж декількох днів ураження центральної нервової системи (зміна поведінки хворого, дезорієнтація, порушення свідомості, судоми, кома).

Загальноприйнятою класифікацією для визначення клінічної стадії синдрому Рея є 5-стадійна класифікація, що ґрунтується на неврологічних розладах (табл. 1).

Летальність на I стадії становить 5 %, тоді як на III — 50–60 %, а на V — 95 %.

Окремо виділяють клінічну та електроенцефалографічну стадії синдрому Рея, що наведені в табл. 2 [2].

Лабораторним підтвердженням діагнозу є підвищення рівня сироваткових АлАТ і АсАТ у 3 рази та більше порівняно з нормою, зміна показників коагулограми (збільшення протромбінового часу), гіперамоніємія при нормальному рівні білірубіну. Збільшення рівня трансаміназ відбувається паралельно зі збільшенням кількості глутаміново-піровиноградної і глутаміново-щавлево-оцтової кислот в крові. Дані зміни зазвичай такі ж сталі, як і гіперамоніємія, і значно підвищуються в перші 2–3 дні захворювання. Практично завжди має місце порушення гемостазу — відзначається помірне зниження активності сироваткових факторів згортання: I, II, V, VII, IX та X. Рівень VIII фактора та кількість тромбоцитів нормальні, продукти деградації фібрину відсутні. Спинномозкова рідина зазвичай нормальна, за винятком зниження рівня глюкози [10].

Таблиця 1. Стадії розвитку синдрому Рея (Lowejoy F.H., 1974)

Стадія	Клінічна ознака				
	Стан свідомості	Поза	Реакція на біль	Реакція зіниць	Окулоцефалічний рефлекс
I	Сонливість	Нормальна	Збережена	Швидка	Нормальний
II	Збудження або ступор	Нормальна	Збережена	Повільна	Співдружне відхилення
III	Кома	Декортикаційна	Інколи реагує на біль	Повільна	Співдружне відхилення
IV	Кома	Децеребраційна	Відсутня	Повільна	Непостійний або відсутній
V	Кома	Атонія, арефлексія	Відсутня	Відсутня	Відсутній

Диференціювати класичний синдром Рея потрібно від Рея-подібного синдрому в дітей зі спадковими порушеннями метаболізму, що мають подібні клінічні симптоми, однак реєструються в дітей до 5 років. Із найчастіших вроджених порушень метаболізму слід виділити хворобу Тея — Сакса (рання дитяча амавротична ідіотія), Німанна — Піка, Гоше, синдром Целльвегера (церебροгепаторенальний синдром). Разом із генетично детермінованими порушеннями ліпідного обміну слід виділити екзогенно спровокований Рея-подібний синдром при вживанні незрілих або сирих плодів акі, до складу якої входить похідний α -амінопропанової кислоти токсин — гіпогліцин, що здатен інактивувати ацил-КоА-дегідрогеназу [12].

Зважаючи на значний перехрест між двома типами синдрому Рея, пацієнти із синдромом Рея (Рея-подібним захворюванням) після одужання повинні обстежуватися в медико-генетичному центрі для виключення вроджених вад метаболізму.

На сьогодні не розроблена патогенетична терапія синдрому Рея. Медикаментозна терапія при цій нозології повинна включати комплекс заходів боротьби із набряком мозку, застосування протисудомної терапії, корекцію гіпоглікемії та гіперамоніємії, гемодинамічну підтримку, підтримку вітальних функцій.

З урахуванням фармакокінетики зменшити біодоступність ацетилсаліцилової кислоти в шлунково-кишковому тракті можна шляхом проведення промивання шлунка лужними розчинами до чистих промивних вод у перші 24 години після прийому препарату та проведення лужного пиття (збільшення рН середовища шлунково-кишкового тракту в лужну сторону збільшить кількість іонізованих молекул ацетилсаліцилової кислоти, заблокувавши її транспорт через базальну мембрану ентероцитів шляхом простої дифузії, — єдиний механізм, що можливий тільки для неіонізованої форми ацетилсаліцилової кислоти) [11].

Оскільки більша кількість метаболітів ацетилсаліцилової кислоти елімінується нирками та саліцилова кислота є слабкою, то при значеннях рН, близьких до 6,0, молекула знаходиться в неіонізованій формі. У такій формі саліцилова кислота фільтрується гломерулами і частково реабсорбується в ниркових каналцях (іонізована саліцилова кислота має меншу властивість до реабсорбції). Екскреція саліцилової кислоти збільшується в 4 рази при рН 8,0 (порівняно з рН 7,0). Це необхідно використовувати для збільшення рН сечі у хворих дітей, в яких мало місце застосування ацетилсаліцилвмісних препаратів. Таке збільшення рН досягається внутрішньовенним введенням бікарбонатів натрію, доповнюючи інфузійну терапію [11].

Наводимо власний клінічний випадок клініко-параклінічного перебігу синдрому Рея в дитини. Хворий Г., 2 роки, захворів гостро. Зі слів матері, захворювання почалося з клініки гострої респіраторної інфекції (покашлювання, загальна слабкість, підвищення температури тіла до 38,7 °С, нежить). Наприкінці першої доби від початку захворювання з'явилися блювання, ознаки дегідратації, наростали прояви інтоксикаційного синдрому. Наступного дня у зв'язку з погіршенням загаль-

ного стану дитини мати звернулася в стаціонар районної лікарні. При надходженні установлений діагноз: гостра респіраторна вірусна інфекція. Ацетонемічний синдром. У динаміці під час перебування в стаціонарі стан дитини різко погіршився, до вищевказаних скарг приєдналися сонливість, прояви геморагічного синдрому у вигляді блювання «кавовою гущею» з наступною втратою свідомості. У зв'язку з раптовим погіршенням клінічного стану дитину перевели в реанімаційне відділення ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня».

При надходженні в клініку загальний стан хворого розцінювався як вкрай тяжкий, передусім внаслідок неврологічної симптоматики, проявів ДВЗ-синдрому, кардіореспіраторного дистресу. При зібранні анамнезу встановлено, що з метою зниження температури тіла дитині бабуся одноразово дала ацетилсаліцилову кислоту. При об'єктивному обстеженні в стаціонарі відзначено, що на больові подразнення хворий реагував лише слабким стогіном та слабкими рухами кінцівок. Зіниці рівномірно розширені, фотореакція млява, двосторонній мідріаз. Менінгеальні симптоми сумнівні, вогнищеві — відсутні. Відмічався гіпертонус м'язів розгиначів нижніх кінцівок. Шкірні покриви бліді, чисті. Слизова губ бліда, суха. Зів гіперемований. Кінцівки теплі на дотик. Тургор та еластичність тканин незначно знижені. Тони серця ритмічні, тахікардія, ЧСС — 150/хв. Дихання спонтанне, прискорине, глибоке ацидотичне, ЧД — 58/хв. У видихуваному повітрі відчувався запах ацетону. Над легеньми на фоні жорсткого дихання вислуховувалися великокаліберні вологі хрипи. Живіт доступний пальпації, перистальтика кишечника послаблена. По орогастральному зонду відходила помірна кількість «кавової гущі». Температура тіла — 37,5 °С. При надходженні мала місце гіпоглікемія (глюкоза сироватки крові — 2,8 ммоль/л), що скоригована інфузією 10% розчином глюкози.

Упродовж наступних днів, незважаючи на проведені лікування, стан дитини критично погіршувався через наростання неврологічної симптоматики. У зв'язку з неефективністю самостійного дихання хворого переведено на штучну вентиляцію легень. Свідомість порушена — кома III–IV ступеня. Зіниці рівномірно розширені, фотореакція та рухи очних яблук відсутні. Загальна атонія, арефлексія. Реакція на больові подразники відсутня. Децеребральна поза. Відзначалося підсихання слизових оболонок обох очей. При огляді очного дна візуалізувалися крововиливи, більше виражені зліва, набряк сітківки, застій дисків зорових нервів.

Під час перебування хворого в стаціонарі проводився моніторинг клінічних та параклінічних досліджень, результати яких характеризували зміни в загальному аналізі сечі: кетонурія (кетонів тіла ++++), протеїнурія (білок 1,07 г/л). У біохімічному аналізі крові відмічалися: підвищення рівня АлАТ із 2,4 до 4,2 ммоль/л (N = 0,1–0,68 ммоль/л), АсАТ — із 1,9 до 2,0 ммоль/л (N = 0,1–0,45 ммоль/л) на фоні нормального рівня білірубину — з 16,1 до 20,5 мкмоль/л (N = 8,5–20,5 мкмоль/л), гіпоглікемія — із 2,8 до 3,4 ммоль/л

(N = 3,3–5,5 ммоль/л), поступове порушення азотовидільної функції нирок: наростання рівня сечовини з 6,0 до 30,0 ммоль/л (N = 3,3–8,32 ммоль/л), креатиніну — із 98,8 до 160,8 мкмоль/л (N = 44,0–106,0 мкмоль/л). Показники коагулограми були представлені зменшенням рівня протромбінового індексу до 63 % (N = 80–120 %).

При ультразвуковому дослідженні внутрішніх органів виявлені гепатомегалія (+1,8 см), дифузні зміни печінки, нирок.

На електрокардіограмі реєструвалися ознаки порушення реполяризації міокарда, вірогідно стенокардіальна ішемія міокарда передньо-верхньобічної стінки лівого шлуночка.

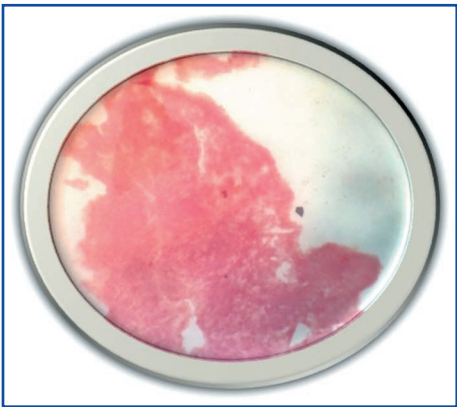


Рисунок 3. Дрібнокрапельні жирові включення в нейронах головного мозку

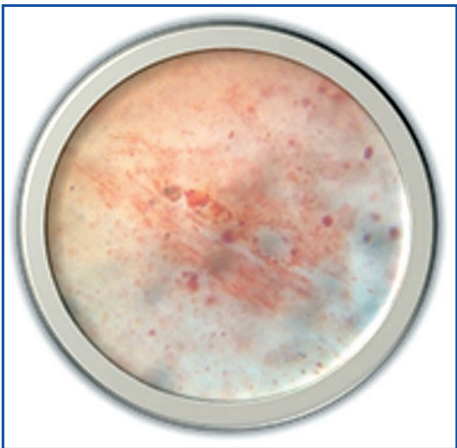


Рисунок 4. Дрібнокрапельні жирові включення в кардіоміоцитах

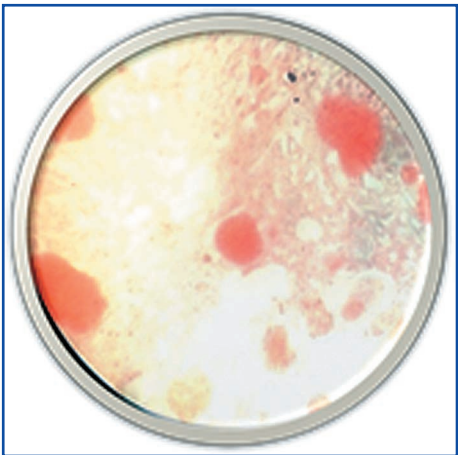


Рисунок 5. Дрібнокрапельні жирові включення в епітелії каналців нефрона

При проведенні електроенцефалографії (ЕЕГ) виявлялися грубі дифузні зміни біоелектричної активності головного мозку, стійкі ділянки відсутності біоелектричної активності головного мозку, нестійка відповідність на тактильні подразники (короткочастотні гіперактивні хвилі). У динаміці, незважаючи на проведену гемодинамічну підтримку, що включала застосування глюкозо-сольових розчинів, тривале застосування вазоактивних препаратів, лікування набряку мозку, проведення замісної терапії, біоелектрична активність головного мозку на ЕЕГ не виявлялася, реакції на подразники відсутні.

Дослідження ліквору дозволило виключити інфекцію нервової системи (цитоз 14 клітин у 3 полях зору).

З огляду на анамнез захворювання (початок на фоні гострої респіраторної інфекції, прийом ацетилсаліцилової кислоти), клінічні дані (прояви енцефалопатії, геморагічного синдрому, явища поліорганної недостатності), дані лабораторного дослідження (наростання показників цитолізу на фоні нормального рівня білірубіну, розвиток геморагічного синдрому), а також інструментальні дані (гепатомегалія, дифузні зміни печінки, нирок, набряк сітківки, застій дисків зорових нервів) встановлений діагноз: синдром Рея внаслідок реакції на випадкове застосування ацетилсаліцилової кислоти.

Незважаючи на проведення впродовж місяця комплексу заходів, що направлені на підтримку вітальних функцій, проведення антибактеріальної, глюкокорти-

Таблиця 2. Клінічна та електроенцефалографічна стадії синдрому Рея

Стадія	Клінічні ознаки	Зміни електроенцефалографії		
		< 5 років	5–10 років	> 10 років
I	Сонливість	Переважає δ-ритм	Θ- та δ-хвилі	Переважає Θ-ритм
II	Збудження	Переважає δ-ритм	Переважає δ-ритм	Θ- та δ-хвилі
III	Декортикаційна ригідність	Високоамплітудні δ-хвилі	Високоамплітудні δ-хвилі	Високоамплітудні δ-хвилі
IV	Децеребральна ригідність	Періоди електричного мовчання, низькоамплітудні хвилі, наближення до ізоелектричної лінії		
V	Атонія			

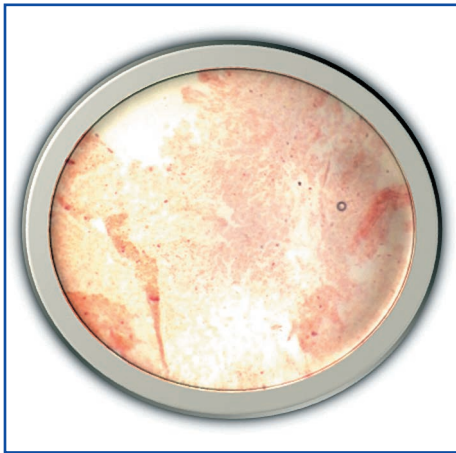


Рисунок 6. Дрібнокраплинні жирові включення в гепатоцитах

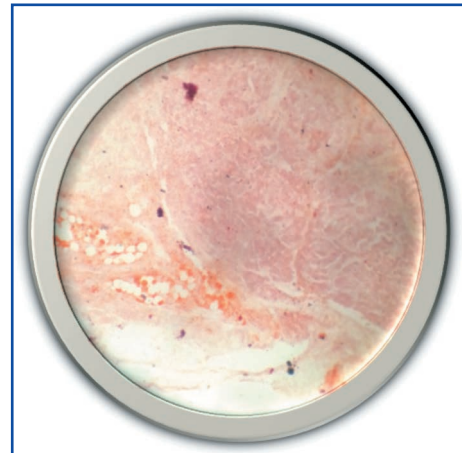


Рисунок 7. Дрібнокраплинні жирові включення в острівцях підшлункової залози

коїдної, дегідратаційної (маніт, фуросемід), інфузійної, інотропної та замісної гемостатичної (канавіт, дицинон, трансфузія свіжозамороженої плазми), седативної терапії, перебіг захворювання закінчився летально.

При проведенні автопсії тіла виявлені виражені патоморфологічні макроскопічні зміни внутрішніх органів зі сторони головного мозку у вигляді вогнищевих крововиливів під тверду мозкову оболонку, набряку м'якої мозкової оболонки, порушення анатомічної структурності речовини головного мозку, що представлена розпушеною, кашоподібною його консистенцією. Печінка розмірами $21,0 \times 12,0 \times 11,0 \times 7,5 \times 5,0$ см, тканина на розрізах ущільнена, повнокровна, червоно-коричневого кольору з вогнищевими маслянистими, жовтого кольору включеннями. Підшлункова залоза розмірами $10,5 \times 1,2 \times 0,8$ см, на розрізах тканина повнокровна, щільна, рожево-сірого кольору, часточкові помірно виражена.

При мікроскопічному дослідженні секційного матеріалу, забарвленого гематоксилін-еозином та суданом III, патоморфологічні зміни головного мозку (рис. 3) представлені вираженими вогнищевими дистрофічними змінами нейронів кори у вигляді хроматолізу та вакуолізації цитоплазми дрібнокрапельними жировими включеннями, явищами каріопікнозу зі зморщенням і розпадом окремих клітин, проліферації мікроглії, ендотелію капілярів; подекуди у зрізах наявні вогнищеві некрози, які оточують діapedезні крововиливи; виражений набряк сполучнотканинних елементів твердої мозкової оболонки.

У міокарді (рис. 4) візуалізувалися стаз капілярів, нерівномірне кровонаповнення артерій, кардіоміоцити звичайних розмірів, ядра в них збережені, саркоплазма оксифільна, кардіоміоцити вогнищево містять дрібнокрапельні жирові включення.

У паренхімі нирки (рис. 5) відзначалися діapedезні крововиливи в кірковий та мозковий шари, клубочки різко малокровні; помірна гомогенізація інтерстицію; вогнищеві дистрофічні зміни, вогнища некрозу епітелію звивистих каналців із їх дрібнокрапельними жировими включеннями, що зливаються між собою.

Гепатоцити печінки (рис. 6) звичайних розмірів, у цитоплазмі містяться дифузні дрібнокрапельні жирові

включення, ядра в них збережені; портальні тракти дещо потовщені; вогнищево інфільтровані лімфоцитами.

У підшлунковій залозі (рис. 7) периваскулярно та вогнищево перидуктально відмічаються розростання волокнистої сполучної тканини; у товщі часточок містяться дрібнокрапельні жирові включення; в одному із полів зору паренхіма інфільтрована лімфоцитами.

Підсумки: вогнищеві субдуральні крововиливи; вогнищеві дистрофічні зміни клітин речовини головного мозку; вогнищеві некрози тканини головного мозку; набряк м'якої мозкової оболонки; набряк речовини головного мозку; набряк твердої мозкової оболонки; вогнищевий некронефроз; периваскулярний, вогнищевий перидуктальний склероз підшлункової залози; дрібнокрапельна жирова дистрофія внутрішніх органів.

При проведенні токсикологічного дослідження крові та внутрішніх органів у ранньому постмортальному періоді ацетилсаліцилової кислоти, її метаболітів (саліцилової кислоти), гепато- та нефротоксичних речовин не виявлено (тому що період напіввиведення для ацетилсаліцилової кислоти становить 20 хвилин, а для саліцилової кислоти збільшується пропорційно прийнятій дозі препарату і становить 2, 4 та 20 годин для доз 0,5, 1,0 та 5,0 г відповідно) [13].

Висновок

Наданий у статті клінічний випадок наглядно відображає класичний перебіг синдрому Рея.

З огляду на відсутність мінімальної безпечної дози ацетилсаліцилової кислоти, швидке прогресування неврологічної симптоматики, відсутність чітких предикторів розвитку синдрому Рея та високий рівень летальності заборонено використання ацетилсаліцилвмісних препаратів у дітей на фоні лихоманки вірусної етіології.

Надзвичайно важливо, щоб у практичних лікарів зберігалася настороженість щодо можливого розвитку синдрому Рея в дітей при застосуванні лікарських препаратів, що містять ацетилсаліцилову кислоту, за умов появи таких симптомів, як нудота, блювання, пригнічення свідомості.

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

Список літератури

1. Reye R.D., Morgan G., Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in children. *Lancet*. 1963. № 2. P. 749-752.
2. Бадалян Л.О., Берестов А.И., Блохин Б.М. и др. Журн. невропатол. и психиатр. 1990. № 8. С. 109-113.
3. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Горбачева Н.Н., Шубина М.В. Наследуемый дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы IА типа, как один из вариантов митохондриальных болезней с нарушением бета-окисления жирных кислот: диагностика и терапевтическая тактика. *Медицинские науки*. 2014. № 11. С. 847-854.
4. Зборовский А.Б., Тюрнков И.Н., Белоусов Ю.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. Медицинское информационное агентство. М., 2008.
5. Weiner D.L., Bechtel K.A. Reye syndrome. *MedScape*, 2018. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/803683-overview>.
6. Ikeda K., Sonoda K. A case of Reye's-like syndrome due to suspected *Bordetella pertussis* infection in an adult. *Kansenshōgaku zasshi. The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases*. 2009. 83(6). 658-660. PMID: 20034320.
7. Jones D.B., Mullick F.G., Hoofnagle J.H., Baranski B.: Reye's syndrome-like illness in a patient receiving amiodarone. *Am. J. Gastroenterol*. 1988. 83. 967-970. PMID: 3414648.
8. Schmidt D. Anticonvulsants. In: Dukes MNG, ed. *Meyler's side effects of drugs*. 12th ed. Amsterdam: Elsevier, 1992. 122-143.
9. Колоскова О.К., Безруков Л.О., Иванова Л.А. та ін. Невідкладні стани у педіатрії. Чернівці: Місто, 2017. С. 97-81.
10. Бережний В.В. Педіатрія: Національний підручник: У 2 т. Т. 2. К., 2013. С. 932-934.
11. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Леонов В.В., Мясоедов В.В., Завгородний И.В. Клиническая биохимия. Харьков: Факт, 2005. С. 318-319.
12. Губський Ю.І. Біологічна хімія. Київ; Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. С. 86-269.
13. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 11.12.2003 року № 572 «Про державну реєстрацію лікарських засобів».
14. CDC. Reye Syndrome 1990 Clinical Case Definition. Available at <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/reye-syndrome/case-definition/1990/>.
15. Davis L.E., Komfeld M. Influenza A virus and Reyes Syndrome in adults. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1980. № 43. P. 516-520.
16. National Reyes Syndrome Foundation UK. Workshop on Reye's syndrome and Reye-like inherited disorders 2018. Available at: www.reyessyndrome.co.uk.
17. Glasgow J.F., Middleton B., Moore R., Gray A., Hill J. The mechanism of inhibition of beta-oxidation by aspirin metabolites in skin fibroblasts from Reye's syndrome patients and controls. *Biochim. Biophys. Acta*. 1999, May 31. 1454(1). 115-125.
18. Венгровський А.И., Батунина Н.О., Саратиков Ф.С., Синдром Рейе — тяжелое осложнение терапии салицилатами. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2000. Т. 63. № 2. С. 76-80.

Отримано/Received 13.05.2021

Рецензовано/Revised 26.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 04.06.2021 ■

Information about authors

O.K. Koloskova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Paediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: koloskova.olena@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>.

R.V. Tkachuk, Postgraduate Student, Department of Paediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: tkachuk.roman@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6753-2365>.

T.M. Bilous, PhD, MD, Associate Professor, Department of Paediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: bilous.tetiana@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9469-401X>.

L.V. Kolyubakina, PhD, MD, Associate Professor, Department of Paediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: koliubakina.larysa@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6735-5602>.

N.K. Bogutska, PhD, MD, Associate Professor, Department of Paediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: nbogutska@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-6268-1452>.

Conflictso fi 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.

O.K. Koloskova, R.V. Tkachuk, T.M. Bilous, L.V. Kolyubakina, N.K. Bogutska
Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Clinical and laboratory features of Reye's syndrome in children: a clinical case

Abstract. Reye's syndrome is a very rare disease that occurs in the pediatric population with a frequency of approximately 6 cases per 100,000 children, but the mortality due to this nosology is quite high and depends on its severity and prognostic factors. This pathology should be a warning for practitioners in terms of diagnosis and timely precautions for possible progression of the disease, taking into account the high mortality rate, the rapid progression of neurological symptoms, and lack of clear predictors of Reye's syndrome. The article presents modern views on the etiology, pathogenesis, clinical course, laboratory and morphological diagnosis of Reye's syndrome. Recommended by the Center for Disease Control and Prevention in Atlanta criteria for the diagnosis of Reye's syndrome are given in the article. The article describes the differential diagnosis between classical (aspirin-associated, idiopathic) and atypical Reye's syndrome (Reye's-like syndrome), as well as focuses on a set of diagnostic and therapeutic measures. A clinical case of the classic Reye's syndrome

in pediatric practice is presented, which occurred in the Regional Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital". The presented clinical case, unfortunately, was fatal and the body was subjected to an autopsy, the results of which, as well as morphological changes in the section material after specific staining with Sudan III, are also described in the article. The review of the case ends with a summary and conclusions, authors emphasize the need to draw the attention of practitioners to the possibility of developing rare Reye's syndrome in children after the use of acetylsalicylic-containing drugs; for the verification of nosology, a doctor should take into account specific changes in clinical and paraclinical parameters, and due to the absence of a minimum permitted dose of acetylsalicylic acid it should be prohibited for use in pediatric practice as an antipyretic drug.

Keywords: Reye's syndrome; acetylsalicylic acid; encephalopathy; β -oxidation of fatty acids

Регуляція вмісту мікроРНК. Частина 1. Редагування мікроРНК. Тайлінг мікроРНК

Резюме. У науковому огляді наведено процеси регуляції вмісту 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 наведена характеристика процесів редагування мікроРНК та тайлінгу мікроРНК, що регулюють вміст мікроРНК за рахунок контролю над транскрипцією. Підкреслено, що редагування є найважливішим механізмом посттранскрипційної регуляції мікроРНК та відбувається за допомогою РНК-специфічної аденозиндезамінази. У статті відображено, що редагування призводить до зміни вторинної структури молекули мікроРНК і девіації процесу дозрівання мікроРНК. Наведено, що тайлінг мікроРНК являє собою посттранскрипційне подовження хвоста молекули за рахунок додавання нуклеотидів до 3'-кінця РНК. Розкрито, що уридинілювання є значно поширеним посттранскрипційним процесом, що регулює експресію генів. На прикладі родини miR let-7, які пригнічують проліферацію і сприяють диференціюванню клітин, продемонстровано вплив уридинілювання на біогенез мікроРНК. Установлено, що інший тип тайлінгу мікроРНК, а саме аденілювання найчастіше сприяє стабілізації молекули, але в деяких випадках може призвести і до деградації мікроРНК. Таким чином, регуляція вмісту мікроРНК здійснюється за допомогою редагування мікроРНК, тайлінгу мікроРНК. За рахунок редагування відбуваються зміна вторинної структури молекули мікроРНК і девіація процесу дозрівання мікроРНК. Тайлінг мікроРНК являє собою посттранскрипційне подовження хвоста молекули за рахунок додавання нуклеотидів до 3'-кінця РНК за допомогою поліуридинілювання або поліаденілювання. Уридинілювання впливає на процесинг і деградацію попередників мікроРНК із різними молекулярними наслідками, які в деяких випадках сприяють розвитку захворювань.

Ключові слова: мікроРНК; редагування мікроРНК; тайлінг мікроРНК; огляд

Вступ

Регуляція вмісту мікроРНК здійснюється за рахунок контролю над транскрипцією за допомогою редагування мікроРНК, тайлінгу (уридинілювання, аденілювання) мікроРНК і деградації мікроРНК [4, 36].

У регуляції експресії мікроРНК беруть участь численні молекулярні механізми: епігенетичні, транспортні, полімеразні, механізми забезпечення факторами транскрипції, сплайсингу та інші, що задіяні в процесі транскрипції РНК.

Редагування мікроРНК

Найважливішим механізмом посттранскрипційної регуляції мікроРНК є РНК-редагування [26, 32]. РНК-специфічна аденозиндезаміназа (adenosine deaminase, RNA-specific — ADAR) за рахунок гідролітичного дезамінування може перетворювати аденозин молекули прі-мікроРНК, можливо, і пре-мікроРНК, в інозин (A-to-I) (рис. 1) [6, 19, 23, 28].

Сьогодні в людини ідентифіковані три представники родини РНК-специфічних аденозиндезаміназ —

ADAR1, ADAR2 і ADAR3 [30]. Деякі сайти молекули РНК редагуються тільки ADAR1 або тільки ADAR2, тоді як інші сайти однаково добре редагуються обома протеїнами [17].

МікроРНК, які піддаються редагуванню A-to-I, наведені в табл. 1.

Інозин може утворювати нуклеотидну пару із цитидину, ніби той є гуанозином. Редагування призводить до зміни вторинної структури молекули мі-

кроРНК і девіації процесу дозрівання мікроРНК (рис. 2) [21].

Переважає більшість сайтів редагування A-to-I людини розташована в кодуючих ділянках. Дослідження з використанням методу CLIP (Cross Link Immunoprecipitation)-Seq показало, що близько 15 % сайтів зв'язування ADAR розташовані в non-Alu-регіонах, що підкреслює роль редагування в посттранскрипційній регуляції експресії мікроРНК [1].

Таблиця 1. Редагування A-to-I мікроРНК ссавців [23]

МікроРНК	Позиція	Рівень редагування (%)		Протеїн ADAR
		Людина	Миші	
let-7g	+7	10	0	–
	+ 10	30	20	ADAR2
let-7-2-5P	+10	10	0	–
miR-27a-5P	–6	30	0	–
	+1	50	20	ADAR2
	+7	10	0	–
miR-33a-5P	+10	30	0	–
miR-34b-5P	+11	–	40	–
miR-99a-5P	+1	20	20	ADAR2
miR-99b-3P	–1	10	10	ADAR1
	+3	50	10	ADAR1
miR-122-5p	–7	30	–	ADAR2
miR-142-5P	+4	–	5	ADAR1
	+5	–	5	ADAR1
miR-142-3P	+4 (+40) ^{II}	–	10	ADAR1, ADAR2
miR-151-3P	–1	–	10	ADAR1
	+3	40	30	ADAR1
miR-153-1-3P	+7	10	0	–
miR-153-2-3P	+7	30	0	–
miR-197-3P	–34	30	–	–
miR-203-3P	+21	60	–	ADAR2
miR-214-3p	+6	10	–	ADAR2
miR-376a-1-5P	+3 (+4) ^{II}	50	–	ADAR2
miR-376a-1-3P	+6 (+44) ^{II}	40	0	ADAR1
miR-376a-2-5P	+4	90	50	ADAR2
miR-376a-2-3P	+6 (+44) ^{II}	100	0	ADAR1
miR-376b-3p	+6 (+44) ^{II}	95	50	ADAR1
miR-379-5P	+5	60	20	ADAR2
miR-381-3P	+4	6	13	–
miR-411-5P	+5	80	60	ADAR1
miR-423 + 5P	–4	40	20	ADAR1
miR-497-5P	+2	6	10	–
miR-532-5P	+15	10	0	–
miR-589-3P	+6	70	–	–
miR-607-3P	+6	70	–	–
	+17	80	–	–
	+20	80	–	–
miR-652-5P	–10	40	0	–
miR-3099-3P	+7	–	80	–

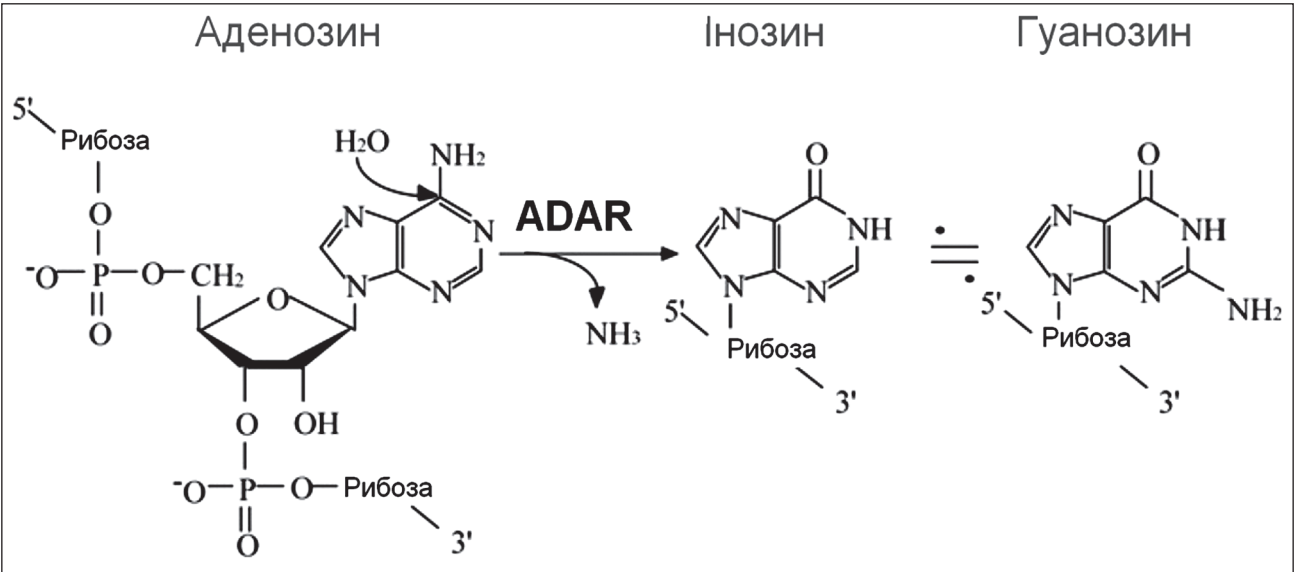


Рисунок 1. РНК-редагування A-to-I [21]

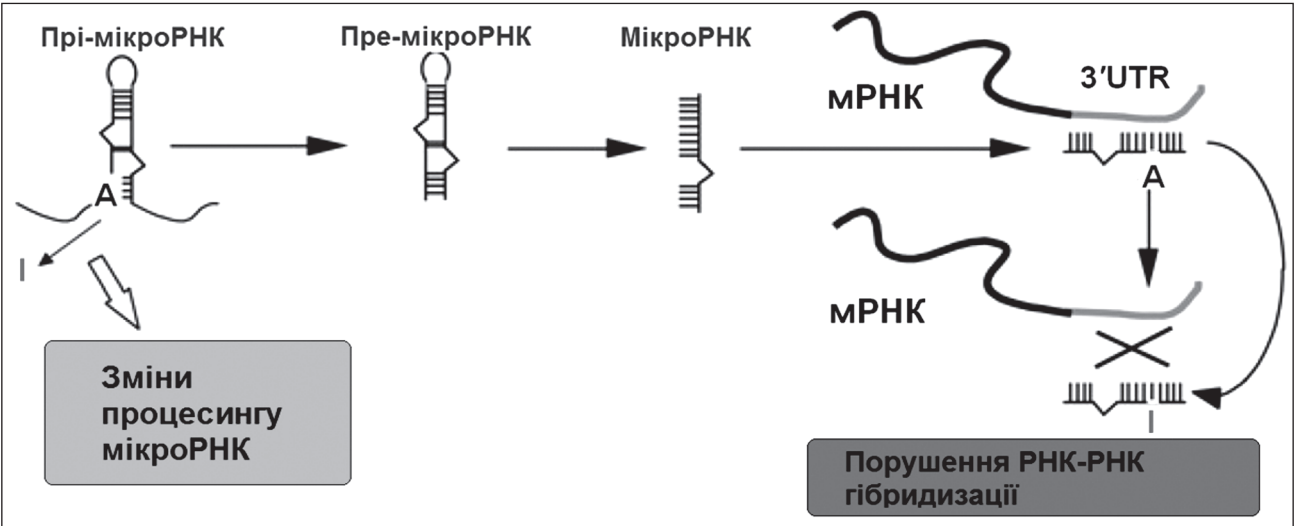


Рисунок 2. Функціональне значення РНК-редагування A-to-I при-мікроРНК [21]

Примітка: редагування A-to-I відбувається в двонитковій структурі РНК. Редагування 3'UTR-ділянки може створювати або руйнувати сайт зв'язування мікроРНК. Зміна A-to-I в транскрипті мікроРНК призводить до зміни процесингу й експресії зрілих форм мікроРНК. Редагування послідовності seed-ділянки мікроРНК A-to-I супроводжується зміною спектра мРНК-мішеней й ефективності зв'язування мікроРНК із мРНК-мішенню.

Таблиця 2. Вплив уридинілування й аденілування на активність мікроРНК [31]

МікроРНК	Основний фермент	Ефект
Уридинілування		
miR-26	ZCCHC11	Пригнічення активності
miR-126-5p и miR-379	ZCCHC11	Зниження активності сайленсингу IGF-1
let7, miR-10, miR-26, miR-99/100, miR-125, miR-196	ZCCHC11/6	Не змінюється рівень стабільності мікроРНК
Аденілування		
miR-122	GLD2	Стабілізація miR-122 в гепатоцитах
miR-26a, miR-27	GLD2	Зниження активності мікроРНК

Редагування ADAR може призвести до блокування розщеплення прі-мікроРНК протеїном Drosha і деградації відредагованого транскрипту рибонуклеазою Tudor-SN. Редагування ADAR також може блокувати процесинг протеїном Dicer, викликаючи накопичення відредагованої пре-мікроРНК. Вважають, що 16 % прі-мікроРНК людини відредаговані протеїном ADAR [4].

РНК-специфічні аденозиндезамінази, крім редагування A-to-I послідовності молекули мікроРНК або молекули мРНК, також беруть участь у регуляції процесингу мікроРНК. Продемонстровано, що протеїн ADAR1 утворює комплекс із DGCR8, перешкоджаючи формуванню комплексу DGCR8-DROSHA і, як наслідок, пригнічуючи процесинг прі-мікроРНК

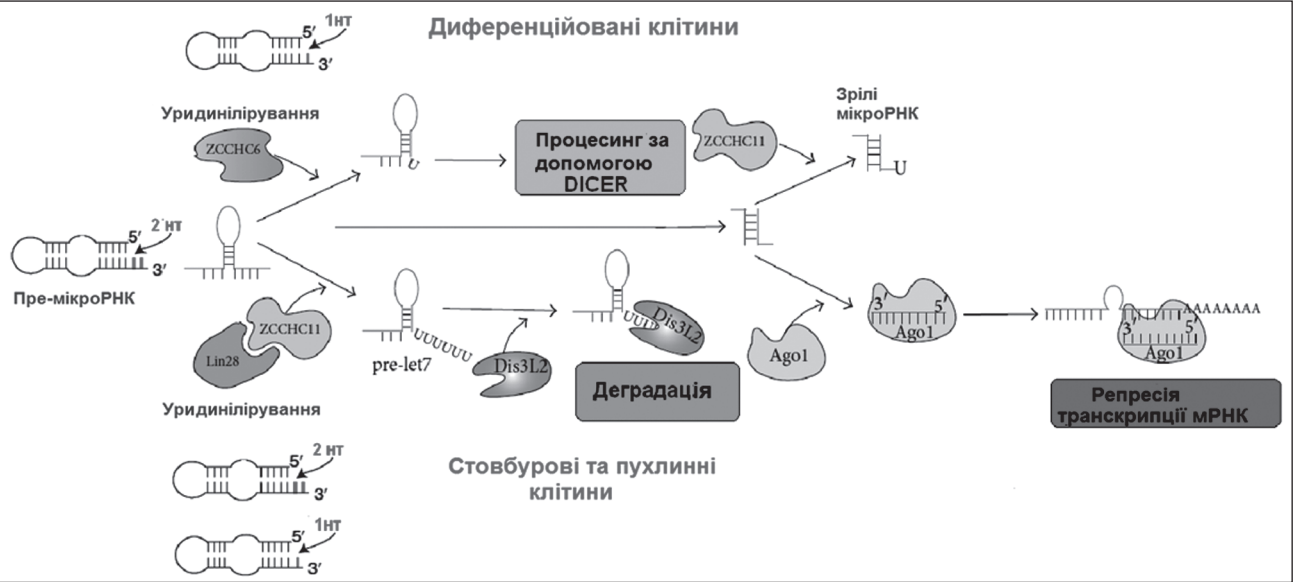


Рисунок 3. Вплив уридинілювання на біогенез мікроРНК [20]

Таблиця 3. Нуклеотидилтрансферази, що мають уридинілюючу й аденілюючу здатність [29]

Нуклеотидил-трансфераза	Синонім	Організм	Субстрат	Активність	Ефект
CDE-1	CID-1, PUP-1, KD10D2.3, Ce5	Вільноживуча нематода (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	міРНК	Уридинілювання	Деградація
HESO1 (nucleotidyltransferase family protein)	At2g39740	Резуховидка (<i>Arabidopsis</i>)	МікроРНК, міРНК	Уридинілювання	Деградація
MUT68 (polyadenylate polymerase beta nucleotidyltransferase)	polβNTase, Chlredraft_149294	Хламідомонада Рейнгардта (<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>)	МікроРНК, міРНК	Уридинілювання	Деградація
URT1 (uridylyltransferase 1)	At2g45620	Резуховидка (<i>Arabidopsis</i>)	МікроРНК, міРНК, мРНК	Уридинілювання	Деградація Стабілізація
Tailor		Дрозофіла	Пре-мікроРНК, міртрон	Уридинілювання	Інгібування біогенезу
GLD-2 (GLD2 poly(A) polymerase)	PAPD4, Hs1	Людина	МікроРНК	Моноаденілювання	Стабілізація
TRF4 (terminal nucleotidyltransferase 4)	TUT3	Людина	miR-21	Аденілювання	Деградація
TUT2 (terminal nucleotidyltransferase 2)		Людина	Певні пре-мікроРНК	Моноуридинілювання	Матурація
ZCCHC6 (zinc finger CCHC-type containing 6)	TUT7, PAPD6, Hs2	Людина	Пре-let-7, деякі пре-мікроРНК	Уридинілювання Моноуридинілювання	Деградація Матурація
ZCCHC11 (zinc finger CCHC-type containing 11)	TUT4, PAPD3, Hs3	Людина	Гістонові мРНК, пре-let-7, пре-мікроРНК miR-26	Уридинілювання Моноуридинілювання	Деградація Матурація

у пре-мікроРНК. З іншого боку, ADAR1 сприяє Dicer-залежному розщепленню пре-мікроРНК, що призводить до збільшення генерації зрілих форм мікроРНК [1, 23, 24]. Таким чином, аденозиндезамінази ADAR беруть участь у глобальній модуляції синтезу мікроРНК.

Редагування A-to-I послідовності молекули деяких мікроРНК впливає на розвиток ГЦК. Зокрема, показано, що в тканині ГЦК спостерігається підвищена експресія протеїну ADAR2. Посилене редагування A-to-I аденозиндезамінази ADAR2 послідовності молекули pre-miR-214 призводить до зниження рівня представництва зрілих форм miR-214, що обумовлює збільшення активності експресії онкогена родини RAS-протеїну Rab15 [18].

Тайлінг мікроРНК

Тайлінг мікроРНК являє собою посттранскрипційне подовження хвоста молекули за рахунок додавання нуклеотидів до 3'-кінця РНК. При тайлінгу мікроРНК відбувається приєднання декількох залишків уридинмонофосфату (поліуридинілування) або аденозинмонофосфату (поліаденілування) до хвоста молекули мікроРНК [14, 34]. Високоасоційовані як біохімічно, так й еволюційно процеси уридинілування й аденілування РНК відіграють антагоністичні ролі в клітці: аденілування РНК надає структурну стабільність

молекулі, тоді як уридинілування сприяє подальшій деградації молекули РНК (табл. 2) [5].

Уридинілування є значно поширеним посттранскрипційним процесом, що регулює експресію генів. Практично всі класи еукаріотичних РНК можуть бути уридиніловані. Уридинілування стосовно мікроРНК здійснюється переважно на прі- і пре-мікроРНК. Уридинілування впливає на процесинг і деградацію попередників мікроРНК із різними молекулярними наслідками, які в деяких випадках сприяють розвитку захворювань [7, 13, 27].

Уридинілування й аденілування РНК здійснюють різні нуклеотидилтрансферази (табл. 3).

Вплив уридинілування на біогенез мікроРНК добре показаний на прикладі родини miR let-7, які пригнічують проліферацію і сприяють диференціюванню клітин. Установлено, що характер уридинілування залежить від довжини виступу 3'-кінця мікроРНК. Так, у людини 9 із 12 pre-miR let-7 характеризуються наявністю виступу 3'-кінця на 1 нуклеотид (нт) (прекурсори II групи), інші pre-miR let-7 відрізняються наявністю типового двонуклеотидного виступу (прекурсори I групи) [7]. У диференційованих клітинах прекурсори II групи піддаються моноуридинілуванню за допомогою термінальних нуклеотидилтрансфераз TUT4 і TUT7 із подальшим процесингом протеїном DICER, а прекурсори I гру-

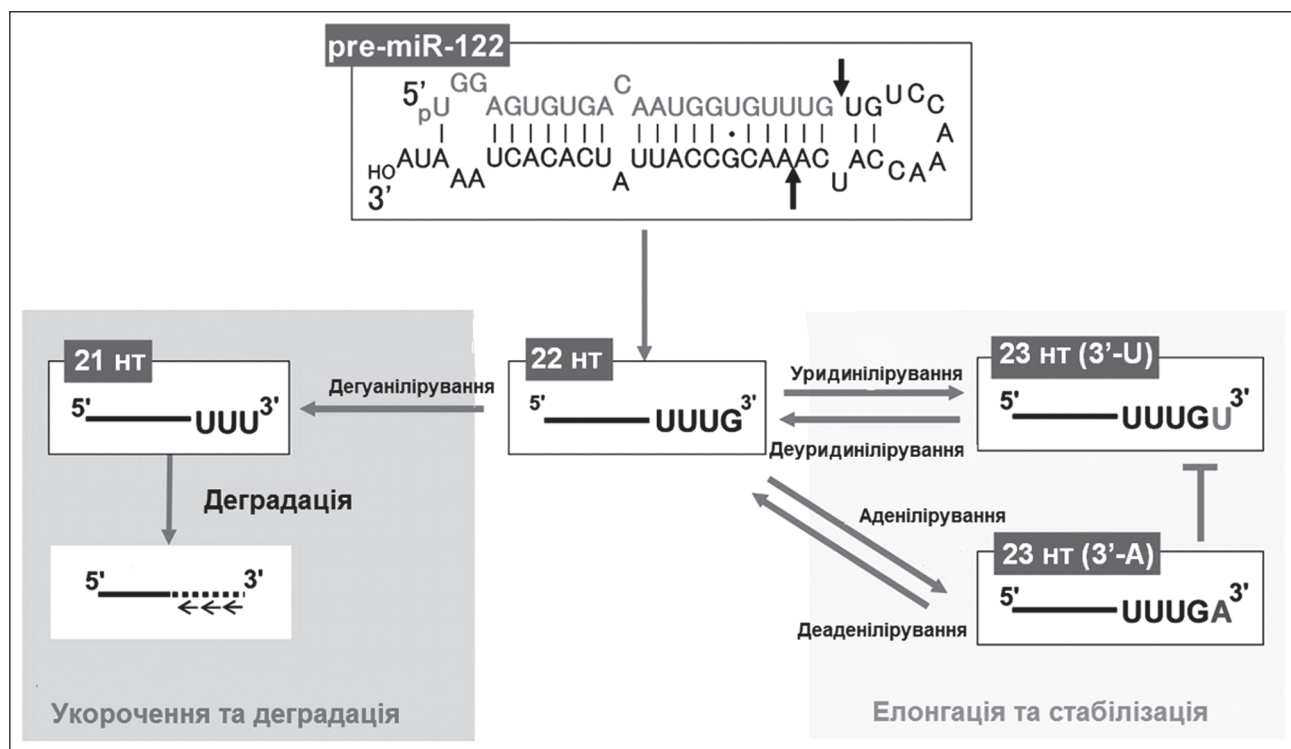


Рисунок 4. Модель стабілізації молекули miR-122 за рахунок аденілування 3'-кінця [11]

Примітка: у цитоплазмі pre-miR-122 за допомогою протеїну Dicer перетворюється в зрілі форми miR-122 з рівномірною довжиною, що становить 22 нуклеотиди (виділені сірим кольором). Після розкручування дуплексних miR-122/miR-122: 1) до 3'-кінця приєднується уридинмонофосфат або аденозинмонофосфат, і молекула miR-122 подовжується до 23 нуклеотидів, або 2) відбувається дегуанілірування з укороченням молекули miR-122 до 21-ї нуклеотиди з подальшою деградацією 3'-5'-екзонуклеазою. Конкуренція між процесами додавання і видалення нуклеотидів до 3'-кінця визначає достатній рівень miR-122.

пи проходять канонічний шлях матурації. Моноуринілірування і канонічний шлях матурації pre-miR let-7 сприяють накопиченню зрілих форм miR let-7, що пригнічують проліферацію клітин, тоді як у стовбурових і пухлинних клітинах прекурсори I і II групи взаємодіють із такими протеїнами, як GGAG-зв'язуючий білок Lin28 і протеїн цинкового пальця ZCCHC11, і піддаються поліуриніліруванню нуклеотидилтрансферазами TUT4 і TUT7. Поліуринілірування пре-мікроРНК має резистентність до дії DICER і рекрутує екзорибонуклеази, зокрема DIS3L2 (DIS3 like 3'-5' exoribonuclease 2), що викликає деградацію мікроРНК. Зниження представництва зрілих мікроРНК miR let-7 супроводжується посиленням експресії онкогенів, активацією плюрипотентності й індукцією перепрограмування клітин (рис. 3) [16, 25].

Іншим типом тайлінгу мікроРНК є аденілірування, що переважно відбувається на молекулах зрілих форм мікроРНК. Аденілірування мікроРНК найчастіше сприяє стабілізації молекули, але в деяких випадках

може призвести і до деградації мікроРНК [11, 15, 35]. Результати геномного аналізу свідчать про те, що основним аденіліруючим ферментом для широкого спектра мікроРНК є цитоплазматична полі(А)-термінальна нуклеотидилтрансфераза 2 (terminal nucleotidyltransferase 2 — TENT2) [3, 9]. Так, ефект стабілізації молекули мікроРНК, що обумовлений аденіліруванням, продемонстрований на прикладі молекули miR-122. Відомо, що молекула miR-122, що високо експресується в гепатоцитах (miR-122 становить 70 % від всіх молекул гепатоцитасоційованих мікроРНК), стабілізується моноаденіліруванням 3'-кінця, здійснюваного TENT2. Деаденілірування miR-122 виконується полі(А)-специфічною рибонуклеазою (poly-(A)-specific ribonuclease — PARN) (рис. 4) [9, 11, 12].

МікроРНК miR-122 бере участь у регуляції обміну жирних кислот і холестерину. Зокрема, інгібування активності miR-122 антисмислового miR-122-олігонуклеотидами різко знижує рівень біосинтезу жирних кислот і стеролів у мишей і людини [8, 33,

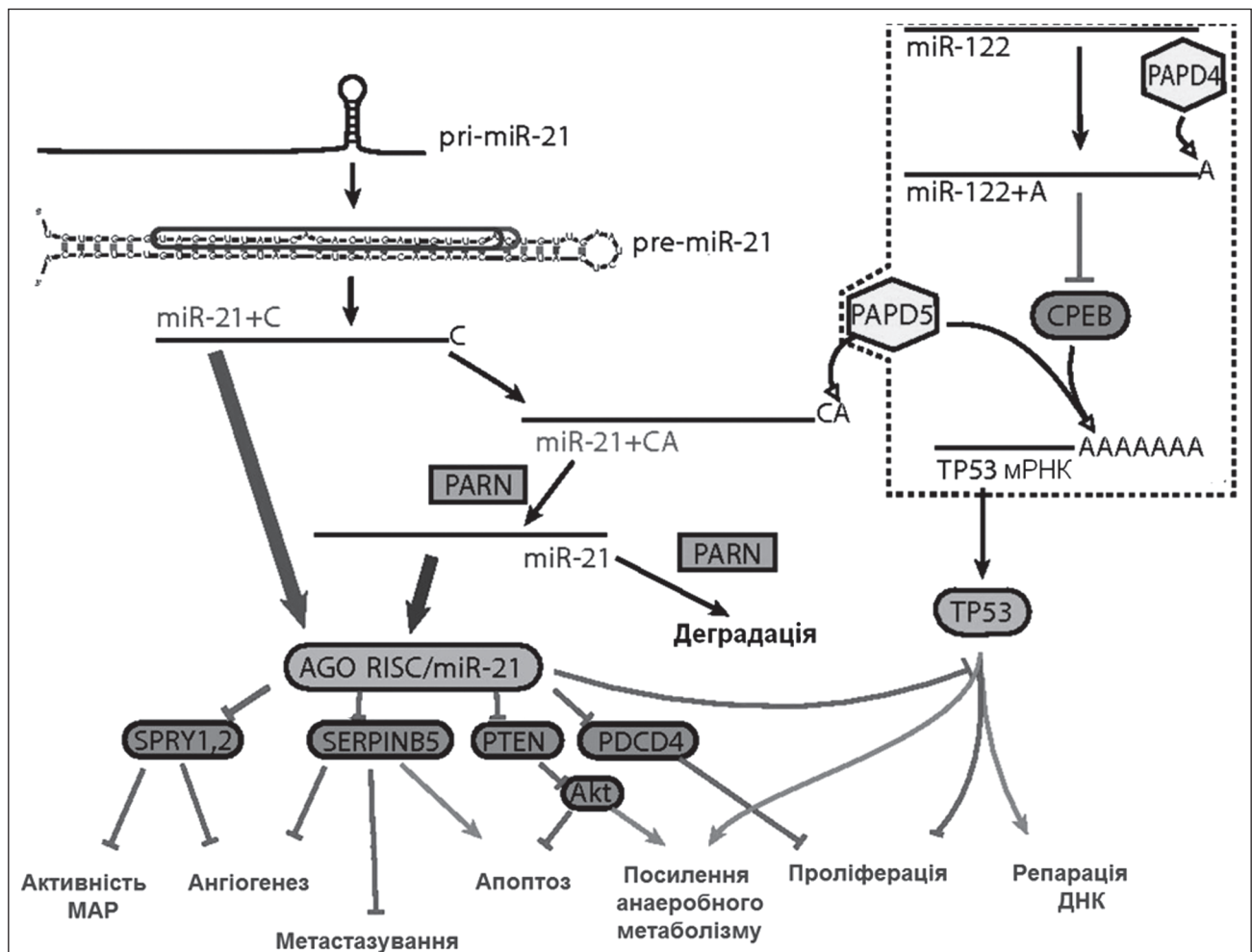


Рисунок 5. Дестабілізація молекули miR-21 за допомогою аденілірування [2]

Примітка: аденілірування мікроРНК miR-21 + C полі(А)-полімеразою PAPD5 (TENT4B) індукує її деградацію за допомогою екзорибонуклеази PARN і, як наслідок, запобігає пригніченню експресії пухлинних супресорів, зокрема TP53 (tumor protein p53). Зниження рівня miR-21 сприяє експресії цільових генів: гомологу фосфатази і тензину (phosphatase and tensin homolog — PTEN), протеїну програмованої клітинної смерті 4 (programmed cell death 4 — PDCD4), антагоніста 1 sprouty RTK сигнального шляху (sprouty RTK signaling antagonist 1 — SPRY1) і серпіну B5 (serpin family B member 5 — SERPINB5).

35]. Також miR-122 є істотним молекулярним фактором, необхідним для реплікації вірусів гепатитів С і Е [11, 22].

Дослідження людської онкогенної мікроРНК miR-21, що бере участь у численних захворюваннях людини, показало, що аденілірування молекули miR-21 призводить до її дестабілізації і зниження активності її експресії (рис. 5) [2].

Висновок

Таким чином, регуляція вмісту мікроРНК здійснюється за допомогою редагування мікроРНК, тайлінгу мікроРНК. За рахунок редагування відбуваються зміни вторинної структури молекули мікроРНК і девіація процесу дозрівання мікроРНК. Тайлінг мікроРНК являє собою посттранскрипційне подовження хвоста молекули за рахунок додавання нуклеотидів до 3'-кінця РНК за допомогою поліуридинілірування або поліаденілювання. Уридинілірування впливає на процесинг і деградацію попередників мікроРНК із різними молекулярними наслідками, які в деяких випадках сприяють розвитку захворювань.

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

Список літератури

1. Bahn J.H., Ahn J., Lin X. et al. Genomic analysis of ADAR1 binding and its involvement in multiple RNA processing pathways. *Nat. Commun.* 2015, Mar 9. 6. 6355. doi: 10.1038/ncomms7355.
2. Boele J., Persson H., Shin J.W. et al. PAPD5-mediated 3' adenylation and subsequent degradation of miR-21 is disrupted in proliferative disease. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2014, Aug 5. 111(31). 11467-11472. doi: 10.1073/pnas.1317751111.
3. Burroughs A.M., Ando Y., de Hoon M.J. et al. A comprehensive survey of 3' animal miRNA modification events and a possible role for 3' adenylation in modulating miRNA targeting effectiveness. *Genome Res.* 2010 Oct. 20(10). 1398-1410. doi: 10.1101/gr.106054.110.
4. Cai Y., Yu X., Hu S., Yu J. A brief review on the mechanisms of miRNA regulation. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2009 Dec. 7(4). 147-154. doi: 10.1016/S1672-0229(08)60044-3.
5. Chung C.Z., Seidl L.E., Mann M.R., Heinemann I.U. Tipping the balance of RNA stability by 3' editing of the transcriptome. *Biochim. Biophys. Acta.* 2017 Nov. 1861(11 Pt B). 2971-2979. doi: 10.1016/j.bbagen.2017.05.003.
6. Correia M. de Sousa, Gjorgjieva M., Dolicka D., Sobolewski C., Foti M. Deciphering miRNAs' Action through miRNA Editing. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019. 20(24). 6249. https://doi.org/10.3390/ijms20246249.
7. De Almeida C., Scheer H., Zuber H., Gagliardi D. RNA uridylation: a key posttranscriptional modification shaping the coding and noncoding transcriptome. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2018 Jan. 9(1). doi: 10.1002/wrna.1440.
8. Esau C., Davis S., Murray S.F. et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell. Metab.* 2006 Feb. 3(2). 87-98. doi: 10.1016/j.cmet.2006.01.005.
9. Frederick M., Heinemann I. Regulation of RNA stability at the 3' end// *Biological Chemistry.* 2021. 402(4). 425-431. https://doi.org/10.1515/hsz-2020-0325.
10. Haldipur B., Bhukya P.L., Arankalle V., Lole K. Positive Regulation of Hepatitis E Virus Replication by MicroRNA-122. *J. Virol.* 2018, May 14. 92(11). pii: e01999-17. doi: 10.1128/JVI.01999-17.
11. Katoh T., Sakaguchi Y., Miyauchi K. et al. Selective stabilization of mammalian microRNAs by 3' adenylation mediated by the cytoplasmic poly(A) polymerase GLD-2. *Genes. Dev.* 2009, Feb 15. 23(4). 433-438. doi: 10.1101/gad.1761509.
12. Katoh T., Hojo H., Suzuki T. Destabilization of microRNAs in human cells by 3' deadenylation mediated by PARN and CUGBP1. *Nucleic Acids Res.* 2015, Sep 3. 43(15). 7521-7534. doi: 10.1093/nar/gkv669.
13. Kim H., Kim J., Yu Sh., Lee Y-Y., Park J. et al. A Mechanism for microRNA Arm Switching Regulated by Uridylation. *Molecular Cell.* 2020. 6(78). 1224-1236. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.030.
14. 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.
15. Koyano K., Bahn J.H., Xiao X. Extracellular microRNA 3' end modification across diverse body fluids. *Epigenetics.* 2020. doi: 10.1080/15592294.2020.1834922.
16. Lee H., Han S., Kwon C.S., Lee D. Biogenesis and regulation of the let-7 miRNAs and their functional implications. *Protein Cell.* 2016 Feb. 7(2). 100-113. doi: 10.1007/s13238-015-0212-y.
17. Lehmann K.A., Bass B.L. Double-stranded RNA adenosine deaminases ADAR1 and ADAR2 have overlapping specificities. *Biochemistry.* 2000, Oct 24. 39(42). 12875-12884. PMID: 11041852.
18. Liu W.H., Chen C.H., Yeh K.H. et al. ADAR2-mediated editing of miR-214 and miR-122 precursor and antisense RNA transcripts in liver cancers. *PLoS One.* 2013, Dec 27. 8(12). e81922. doi: 10.1371/journal.pone.0081922.
19. Marceca G.P., Distefano R., Tomasello L., Lagana A., Russo F., Calore F., Romano G. et al. MiREDiBase: a manually curated database of validated and putative editing events in microRNAs. *bioRxiv.* doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.04.283689.
20. Munoz-Tello P., Rajappa L., Coquille S., Thore S. Polyuridylation in Eukaryotes: A 3'-End Modification Regulating RNA Life. *Biomed. Res. Int.* 2015. 2015. 968127. doi: 10.1155/2015/968127.
21. Nakano M., Nakajima M. Significance of A-to-I RNA editing of transcripts modulating pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacol. Ther.* 2018 Jan. 181. 13-21. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.07.003.
22. Niepmann M., Shalamova L.A., Gerresheim G.K., Rossbach O. Signals Involved in Regulation of Hepatitis C Virus RNA Genome Translation and Replication. *Front. Microbiol.* 2018, Mar 12. 9. 395. doi: 10.3389/fmicb.2018.00395.
23. Nishikura K. A-to-I editing of coding and non-coding RNAs by ADARs. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2016 Feb. 17(2). 83-96. doi: 10.1038/nrm.2015.4.
24. Ota H., Sakurai M., Gupta R. et al. ADAR1 forms a complex with Dicer to promote microRNA processing and RNA-induced gene silencing. *Cell.* 2013, Apr 25. 153(3). 575-589. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.024.
25. Pashler A.L., Towler B.P., Jones C.I., Newbury S.F. The roles of the exoribonucleases DIS3L2 and XRN1 in human disease. *Biochem. Soc. Trans.* 2016, Oct 15. 44(5). 1377-1384.
26. Pinto Y., Buchumenski I., Levanon E.Y., Eisenberg E. Human cancer tissues exhibit reduced A-to-I editing of miRNAs coupled with elevated editing of their targets. *Nucleic Acids Res.* 2018, Jan 9. 46(1). 71-82. doi: 10.1093/nar/gkx1176.
27. Scheer H., Zuber H., De Almeida C., Gagliardi D. Uridylation Earmarks mRNAs for Degradation... and More. *Trends Genet.* 2016 Oct. 32(10). 607-619. doi: 10.1016/j.tig.2016.08.003.

28. Slezak-Prochazka I., Durmus S., Kroesen B.J., van den Berg A. *MicroRNAs, macrocontrol: regulation of miRNA processing. RNA.* 2010 Jun. 16(6). 1087-1095. doi: 10.1261/rna.1804410.
29. Song J., Song J., Mo B., Chen X. *Uridylation and adenylation of RNAs. Sci. China Life Sci.* 2015 Nov. 58(11). 1057-1066. doi: 10.1007/s11427-015-4954-9.
30. Tan M.H., Li Q., Shanmugam R. et al. *Dynamic landscape and regulation of RNA editing in mammals. Nature.* 2017, Oct 11. 550(7675). 249-254. doi: 10.1038/nature24041.
31. Towler B.P., Jones C.I., Viegas S.C. et al. *The 3'-5' exoribonuclease Dis3 regulates the expression of specific microRNAs in Drosophila wing imaginal discs. RNA Biol.* 2015. 12(7). 728-741. doi: 10.1080/15476286.2015.1040978.
32. Wang Y., Liang H. *When MicroRNAs Meet RNA Editing in Cancer: A Nucleotide Change Can Make a Difference. Bioessays.* 2018 Feb. 40(2). doi: 10.1002/bies.201700188.
33. Yamada H., Ohashi K., Suzuki K. et al. *Longitudinal study of circulating miR-122 in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease. Clin. Chim. Acta.* 2015, Jun 15. 446. 267-271. doi: 10.1016/j.cca.2015.05.002.
34. Yu S., Kim V.N. *A tale of non-canonical tails: gene regulation by post-transcriptional RNA tailing. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2020. 21. 542-556. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0246-8>.
35. Zhang J., Wang Q., Zhao X. et al. *MicroRNA-122 targets genes related to goose fatty liver. Poult. Sci.* 2018, Feb 1. 97(2). 643-649. doi: 10.3382/ps/pex307.
36. Zhao S., Liu M.F. *Mechanisms of microRNA-mediated gene regulation. Sci. China Life Sci.* 2009 Dec. 52(12). 1111-1116. doi: 10.1007/s11427-009-0152-y.

Отримано/Received 12.04.2021

Рецензовано/Revised 28.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 11.05.2021 ■

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; ORCID iD: <https://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>.

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.

A.E. Abaturov, V.L. Babych

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Regulation of miRNA content.

Part 1. Editing miRNA. Tailing miRNA

Abstract. This scientific review presents the processes of regulation of miRNA content. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka databases. The article presents the characteristics of the processes of microRNA editing and microRNA tailing, which regulate the content of microRNA through the transcription control. It is emphasized that editing is the most important mechanism of post-transcriptional regulation of microRNA that occurs with the help of RNA-specific adenosine deaminase. The article shows that editing leads to a change in the secondary structure of the microRNA molecule and the deviation of the process of microRNA maturation. It is shown that microRNA tailing is a posttranscriptional elongation of the tail of the molecule by adding nucleotides to the 3'-end of RNA. It has been found that uridylation is a very common post-transcriptional process that regulates gene expression. The effect of

uridylation on microRNA biogenesis has been demonstrated on the example of the miR let-7 family, which inhibits proliferation and promotes cell differentiation. It has been established that another type of microRNA tailing, namely adenylation, most often contributes to the stabilization of the molecule, but in some cases can lead to microRNA degradation. Thus, the regulation of miRNA content is carried out by editing miRNA, microRNA tailing. Due to editing, the secondary structure of the microRNA molecule changes and the microRNA maturation process deviates. MicroRNA tailing is a post-transcriptional elongation of the tail of the molecule by adding nucleotides to the 3'-end of RNA by polyuridylation or polyadenylation. Uridylation affects the processing and degradation of miRNA precursors with different molecular effects, which in some cases contribute to the development of diseases.

Keywords: microRNA (miRNA, miR); editing miRNA; tailing miRNA; review

Рецензія на навчально-методичний посібник «Біологічна та таргетна хворобомодифікуюча терапія ювенільного ідіопатичного артриту в дітей» за редакцією професорів О.Є. Абатурова та Т.В. Марушко

В основі патогенезу автоімунних ревматичних захворювань, до яких належить і ювенільний ідіопатичний артрит, лежить дисбаланс генетично детермінованих і набутих дефектів імунорегуляторних складових, що контролюють патологічну активацію імунної системи у відповідь на дію патогенних факторів зовнішнього середовища (інфекції, порушення мікробіоти кишечника, ожиріння, гіповітамінози та ін.). Сьогодні особливу увагу зосереджено на дії прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1, -6, -12, -17, -23 й інших), відносна перевага синтезу яких над так званими протизапальними цитокінами (ІЛ-4, -10, ТФР- β та ін.) асоціюється з розвитком різноманітних клінічних проявів автоімунних ревматичних захворювань. Крім того, особливе значення в порушенні імунної толерантності до власних білків при автоімунних ревматичних захворюваннях мають дефекти Т-регулюючих клітин. Все це і визначило особливу увагу до цитокінів як перспективних терапевтичних мішеней для лікування таких захворювань.

Останнім часом розроблено велику кількість інноваційних генно-інженерних біологічних препаратів (ГІБП) — моноклональних антитіл і рекомбінантних білків, які нейтралізують активність зазначених вище цитокінів та патологічну активацію Т- і В-клітин. Їх біоеквівалентні форми з успіхом використовують у клінічній практиці для лікування автоімунних ревматичних захворювань в усьому світі, зокрема в дітей.

До ГІБП належать класи препаратів, які є: інгібіторами ФНП- α (етанерцепт, інфліксимаб, адалімуаб, голімуаб, цертолізумаб); інгібіторами рецепторів ІЛ-6 (тоцилізумаб); анти-В-клітинними препара-

ми (ритуксимаб, ібелімуаб); блокаторами активації Т-лімфоцитів (абатацепт) та інші. Разом із ГІБП розробляються групи хімічно синтезованих пероральних протизапальних лікарських препаратів нового покоління, так званих малих молекул (small molecules), які моделюють внутрішньоклітинну сигналізацію в імункомпетентних клітинах, і це насамперед інгібітори JAK- і SYK-кінази.

У навчально-методичному посібнику подано систематизовану характеристику базисних хворобомодифікуючих препаратів (синтетичних та імунобіологічних), рекомендації щодо їх використання, з урахуванням клінічних варіантів перебігу ювенільного ідіопатичного артриту, що є актуальним для широкої аудиторії спеціалістів: лікарів загальної практики, педіатрів, ревматологів, а також для підготовки студентів медичних факультетів і аспірантів.

Автори провели досить глибокий аналіз літературних джерел (близько 300 найменувань), розробили тести та ситуаційні завдання для контролю знань із проблеми.

Отже, навчально-методичний посібник «Біологічна та таргетна хворобомодифікуюча терапія ювенільного ідіопатичного артриту в дітей» за редакцією О.Є. Абатурова та Т.В. Марушко є актуальним і своєчасним виданням для широкої аудиторії спеціалістів медичного профілю, науковців, студентів та аспірантів.

*Завідуюча відділом ревматології та коморбідних станів ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»,
доктор медичних наук, професор
Л. Богмат* ■

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються двома мовами (українською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титульний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність

конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом із статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
- контактна інформація автора, відповідального за листування (українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється двома мовами (українською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу україномовного варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PINЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо

(«consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно випливати одне з одного. В англійському тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноску і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується двома мовами (українською та англійською) після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM).

Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело

перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англійськомовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!),

або головного редактора (Абатуров Олександр Євгенович):
alexabatur@i.ua,

або відповідального секретаря (Борисова Тамара Петрівна):
toma.inform@gmail.com,

або через форму надсилання рукопису на сайті

<http://childshealth.zaslavsky.com.ua>
(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»). ■



«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.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55



Біластин — неседативний антигістамінний препарат
для усунення симптомів сезонного та цілорічного
алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{1, +, 2, ++}

Тепер доступний
у таблетках,
що диспергуються
в ротовій порожнині¹



6–11 років^{1, +}

10
МГ

НА ДОБУ¹

НОВИНКА

20
МГ

НА ДОБУ²

Біластин однократно на добу
для дітей (10 мг^{1, +}),
підлітків та дорослих (20 мг^{2, ++})

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластину) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7 % та 12,8 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способом та особливостями застосування препарату. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019, № 1860, Р.П. № UA/13866/01/01. **Ніксар® 10 мг.** Склад. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». **Побічні реакції.** Відсоток дітей (2–11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5 % проти 67,5 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способом та особливостями застосування препарату. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 15.07.2020, № 1609, Р.П. UA/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 15.07.2020, № 1609, Р.П. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019, № 1860, Р.П. UA/13866/01/01.

⁺ Для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу¹. ⁺⁺ Для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу².

UA_NIX-006-2021_Print. Затверджено 16.06.2021.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні:
м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88. Факс: (044) 494 33 89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**