

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] дитини

Том 16, № 5, 2021

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 16, № 5, 2021

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ

30-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



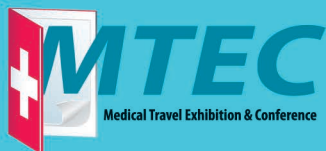
НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

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, № 5, 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, № 5, 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

На обкладинці: Арон Панасюк, 2 роки 9 міс.
Фото надане: Емілія Бурбела

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 30.08.2021 р., протокол № 10

Українською та англійською мовами
Свідцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 21341-11141ПР.
Видано Міністерством юстиції України 09.06.2015 р.

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 10,69
Зам. 2021-ч-115. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
E-mail: medredactor@i.ua
yulish.yevgeniy@gmail.com
alexabaturov@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Здоров'я дитини»
www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

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

Свідцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ПРАТ «Поліграфсервіс»
Вул. Червоні ряди, 14, м. Харків, 61012

Головний редактор
Абатуров О.Є.

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ)

Больбот Ю.К. (Дніпро)

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

Гнатейко О.З. (Львів)

Дегтяр В.А. (Дніпро)

Іванов Д.Д. (Київ)

Карімджанов І.А. (Узбекистан)

Крамарьов С.О. (Київ)

Кривопустов С.П. (Київ)

Крючко Т.О. (Полтава)

Леженко Г.О. (Запоріжжя)

Овчаренко Л.С. (Запоріжжя)

Омельченко Л.І. (Київ)

Сукало О.В. (Республіка Білорусь)

Хайтович М.В. (Київ)

Чернишова О.Є. (Лиман)

Guggenbichler J. Peter (Німеччина)

Landrigan Philip J. (США)

Valenta Rudolf — заступник головного
редактора (Австрія)

Vasylyeva Tetyana L. (США)

Yulish Yevgeniy I. — заступник головного
редактора (Ізраїль)

Наукові консультанти

Антипкін Ю.Г. (Київ)

Аряєв М.Л. (Одеса)

Бережний В.В. (Київ)

Бондаренко І.М. (Дніпро)

Відповідальний секретар

Борисова Т.П. (Дніпро)

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

© Дніпровський державний медичний університет, 2021

© Донецький національний медичний університет, 2021

© Заславський О.Ю., 2021



Zdorov'e rebenka

Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 16, № 5, 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

Cover: Aron Panasiuk, 2 y. 9 m.o.

Provided by: Emilia Burbela

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 30/08/2021, Protocol № 10

In Ukrainian and English

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

**Folio 60x84/8. Printer's sheet 10.69.
Order 2021-ch-115. 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)
<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: Poligrafservice PJSC,
Chervoni Riady Str., 14, Kharkiv, 61012**

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

Contents

Ювілеї

Jubilees

Вітаємо з ювілеєм головного редактора Олександра Євгеновича Абатурова!.....	7	We greet the editor-in-chief Oleksandr Yevhenovych Abaturov on the anniversary!	7
--	---	--	---

Клінічна педіатрія

Clinical Pediatrics

Овчаренко Л.С., Тимошина О.В., Вертегел А.О., Андрієнко Т.Г., Самохін І.В., Кряжев О.В. Особливості фагоцитарної функції лейкоцитів у дітей дошкільного віку залежно від частоти захворюваності на гострі респіраторні захворювання.....	9	L.S. Ovcharenko, O.V. Tymoshyna, A.O. Verthehel, T.G. Andrienko, I.V. Samokhin, O.V. Kryazhev Features of phagocytosis function in children of preschool age depending on the incidence of acute respiratory diseases.....	9
Лебець І.С., Турчина С.І., Матковська Т.М., Новохатська С.В., Ніконова В.В., Костенко Т.О., Шушляпіна О.В. Особливості порушень фізичного та статевого розвитку в дітей шкільного віку, хворих на психосоматичну патологію.....	15	I.S. Lebets, S.I. Turchina, T.M. Matkovska, S.V. Novokhatska, V.V. Nikonova, T.O. Kostenko, O.V. Shushlyapina Features of physical and sexual development in school-aged children with psychosomatic disorders	15
Сорокман Т.В., Молдован П.М., Макарова О.В. Характеристика харчового раціону дітей шкільного віку та частота патології шлунково-кишкового тракту.....	22	T.V. Sorokman, P.M. Moldovan, O.V. Makarova Characteristics of the diet of school-age children and the incidence of gastrointestinal pathology	22

Кочерга З.Р., Недоступ І.С.,
Павликівська Б.М., Терешкун Н.М.,
Казімирчук І.В.

Ризики розвитку ожиріння,
особливості харчової поведінки
й біоімпедансометричних
параметрів у підлітків 28

Z.R. Kocherha, I.S. Nedostup,
B.M. Pavlykivska, N.M. Tereshkun,
I.V. Kazymyrchuk

Risks for obesity development,
features of food behavior
and bio-impedansometric
parameters in adolescents 28

Косминіна Н.С., Авраменко І.Ю.,
Личковська О.Л.

COVID-19 у дітей 35

N.S. Kosmynina, I.Yu. Avramenko,
O.L. Luchkovska

COVID-19 in children 35

Снісарь В.І., Павлиш О.С.

Синдром післяопераційної
ажитації у дітей раннього віку
з перинатальними
ураженнями центральної
нервової системи 39

V.I. Snisar, O.S. Pavlysh

Postoperative agitation
syndrome in young children
with perinatal
damage to the central
nervous system 39

Огляд літератури

Review of Literature

Волоха А.П.

Роль пробіотиків
у становленні інтестинальної
імунної системи 47

A.P. Volokha

The role of probiotics
in the formation of the intestinal
immune system 47

Nikolaos G. Papadopoulos,
Torsten Zuberbier

Профіль безпеки й переносимості
біластину при хронічній
кропив'янці в дітей 54

Nikolaos G. Papadopoulos,
Torsten Zuberbier

The safety and tolerability profile
of bilastine for chronic urticaria
in children 54

Няньковський С.Л., Няньковська О.С.,
Яцула М.С., Садова О.Р.

Сучасні підходи та окремі
принципи організації
прикорму дітей першого року
життя..... 61

S.L. Nyankovskyy, O.S. Nyankovska,
M.S. Yatsula, O.R. Sadova

Modern approaches
and some principles
of complementary
feeding in the first year of life 61

<i>Котова Н.В., Старець О.О., Коваленко Д.А.</i>	<i>N.V. Kotova, O.O. Starets, D.A. Kovalenko</i>
Вплив вторинного тютюнового диму на респіраторну патологію, сенсibilізацію та розвиток алергічних захворювань у дітей раннього віку (огляд літератури) 68	The effects of secondhand smoke on respiratory pathology, sensitization and development of allergic diseases in young children (literature review) 68
<i>Крючко Т.О., Ткаченко О.Я., Щербак В.В., Коленко І.О., Бубир Л.М.</i>	<i>T.O. Kruchko, O.Ya. Tkachenko, V.V. Sherbak, I.O. Kolenko, L.M. Bubyr</i>
Сучасний стан проблеми діагностики та лікування алергічного риніту в педіатричній практиці 75	The current state of the problem with the diagnosis and treatment of allergic rhinitis in pediatric practice 75

Теоретична медицина

Theoretical Medicine

<i>Абатуров О.Є., Бабич В.Л.</i>	<i>A.E. Abaturov, V.L. Babych</i>
Регуляція вмісту мікроРНК. Частина 2. Деградація мікроРНК... 84	Regulation of miRNA content. Part 2. Degradation of miRNAs 84
Вимоги до оформлення статей 91	Guidelines for submitting articles 91



Тридцять першого липня 2021 року відсвяткував свій 65-річний ювілей відомий вчений-педіатр, завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки та техніки України, головний редактор журналу «Здоров'я дитини» Олександр Євгенович Абатуров.

Олександр Євгенович Абатуров, закінчивши в 1979 році Дніпропетровський медичний інститут, пройшов шлях від асистента кафедри пропедевтики дитячих хвороб до завідувача кафедри педіатрії та медичної генетики.

Професор О.Є. Абатуров є одним із видатних науковців, лікарів-педіатрів нашої країни. Провідним науковим напрямом професора О.Є. Абатурова в багатовекторних дослідженнях у педіатрії є розробка моделей персоналізованої діагностики та лікування хвороб респіраторної, ендокринної, травної систем та алергічних коморбідних станів на основі генотипування за однонуклеотидними поліморфізмами асоційованих генів; імплементація засобів профі-

лактики несприятливого перебігу та лікування інфекційно-запальних захворювань респіраторного і травного тракту; диференційована медикаментозна корекція функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді з визначенням рівня експресії мікроРНК; вивчення ролі молекулярних механізмів неспецифічного вродженого імунітету в розвитку хелікобактерної інфекції та респіраторних захворювань у дітей та підлітків, а також прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих із цивілізацією, за рахунок стратегії пошуку нових маркерів — кандидатів у патогенезі метазапалення на основі повногеномного секвенування нової генерації в співробітництві з лабораторією CeGat (м. Тюбінген, Німеччина).

Професор О.Є. Абатуров має індекс Хірша за Google Scholar 19, є автором 862 наукових робіт, серед яких 38 монографій, він співредактор та співавтор національного підручника з педіатрії (із виданням українською, англійською, російською мовами), співавтор підручника «Неонатологія», 15 навчаль-

них посібників, 7 навчально-методичних посібників. Наукові розробки професора О.Є. Абатурова широко впроваджені в практичну охорону здоров'я. Він є автором 4 патентів на винахід, 2 патентів на корисну модель, 4 нововведень.

Під науковим консультуванням та керівництвом професора О.Є. Абатурова підготовлено 3 докторів та 7 кандидатів медичних наук, 1 доктора філософії, виконуються 2 дисертації на здобуття ступеня доктора медичних наук та 2 дисертації на здобуття ступеня доктора філософії.

Заслугує на увагу наукова діяльність професора О.Є. Абатурова на міжнародному рівні: доповіді власних наукових результатів на міжнародних конференціях («Інноваційні технології в респіраторній медицині», Казахстан, Астана, 2015 р.; «Біологічна терапія в медицині», Угорщина, Будапешт, 2015 р.; «Раціональна фітотерапія при респіраторній патології», Німеччина, Мюнхен, 2015 р.; 7th EuroPaediatrics Congress, Італія, Флоренція, 2015 р.; «Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: механізми розвитку та шляхи запобігання», Португалія, Лісабон, 2016 р.; Німецько-український семінар з педіатрії в рамках проєкту «Україна — здоров'я дітей» під патронатом Міністерства охорони здоров'я Німеччини, Україна, Київ, 2016 р.; Європейський педіатричний конгрес, Румунія, Бухарест, 2017 р.; «Перспективи застосування пробіотиків та пребіотиків у терапевтичній та педіатричній практиці», Франція, Париж, 2017 р.; ESPGHAN 51st ANNUAL MEETING, Швейцарія, Женева, 2018; 9th Europaediatrics, Ірландія, Дублін, 2019 р.; II Узбекистанський пульмонологічний форум, Узбекистан, Ташкент, 2019 р.; Medical Sciences: History, the present time, the future, EU experience, Польща, Влоцлавек, 2019 р.; Modern education systems in the USA, the EU and the Post-Soviet countries, США,

2020 р.; 18th WCIRDC, США, Лос-Анджелес, 2020 р., Keystone Symposia. Obesity: From Cell to Patient, США, Сільверторн, 2021 р.). Щорічно Олександр Євгенович бере участь у республіканських наукових конференціях з педіатрії та навчально-методичних конференціях.

Професор О.Є. Абатуров — член експертної ради з клінічної медицини ДАК МОН України, член персонального складу мультидисциплінарної робочої групи з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за напрямком «педіатрія та неонатологія» згідно з наказом МОЗ України № 1980 від 18 серпня 2020 року, член вченої ради ДДМУ, голова проблемної комісії з педіатрії ДДМУ, голова Асоціації дитячих гастроентерологів Дніпропетровської області, заступник голови Асоціації педіатрів Дніпропетровської області, головний редактор журналу «Здоров'я дитини», член редакційної ради фахових журналів «Сучасна педіатрія. Україна», «Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології», «Pediatrics. Eastern Europe».

Олександр Євгеновичу присвоєно почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України» Указом Президента України від 20 січня 2018 року. За різнопланову діяльність професор О.Є. Абатуров нагороджений Почесною грамотою МОЗ України (2016 р.), Подякою міністра охорони здоров'я України (2007 р., 2011 р.), Почесною відзнакою голови Дніпропетровської обласної ради (2016 р.) тощо.

Колектив кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, колектив Видавничого дому «Заславський» та редакційний штат журналу «Здоров'я дитини» щиро вітають Олександра Євгеновича з ювілеєм! Щиро бажаємо Вам незгасаючих сил і бадьорості душі, творчої наснаги і нових звершень! ■



Особливості фагоцитарної функції лейкоцитів у дітей дошкільного віку залежно від частоти захворюваності на гострі респіраторні захворювання

Резюме. Актуальність. Останнім часом, в умовах появи нових різновидів патогенних вірусів, увагу привертає стан функціонування компонентів вродженого імунітету, що здатні знешкоджувати незнайомі мікроорганізми на ранніх етапах зараження. Тому дослідження порушень фагоцитозу у дітей з частими повторними інфекційними захворюваннями респіраторного тракту доповнить наукові дані щодо процесів вікового становлення протимікробного захисту. **Мета дослідження:** удосконалення діагностики порушень вродженого імунітету у дітей дошкільного віку з повторними інфекційними захворюваннями респіраторного тракту на підставі встановлення нових даних щодо параметрів фагоцитозу. **Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходилося 60 дітей віком від 2 до 5 років, які були розподілені на 2 групи: 1-ша група — діти, які хворіють на гострі інфекційні захворювання респіраторного тракту понад 6 разів на рік ($n = 30$); 2-га група — діти, які хворіють на гострі інфекційні захворювання респіраторного тракту 6 разів і менше на рік ($n = 30$). **Результати.** Серед дітей, які хворіють на гострі респіраторні захворювання понад 6 разів на рік, статистично значимо збільшується частота реєстрації низьких показників фагоцитарного числа (на 60 %, $p < 0,05$), фагоцитарного індексу (на 56 %, $p < 0,05$), індексу завершеності фагоцитозу (на 70 %, $p < 0,05$), стимульованого стафілококом НСТ-тесту (на 50 %, $p < 0,05$) та високих показників спонтанного НСТ-тесту (на 43,3 %, $p < 0,05$), збільшеного вмісту у сироватці крові інтерлейкіну-1 β (на 46,7 %, $p < 0,05$), інтерлейкіну-6 (на 43,3 %, $p < 0,05$), інтерлейкіну-10 (на 30 %, $p < 0,05$), фактора некрозу пухлини (на 46,7 %, $p < 0,05$). **Висновки.** У дітей 2–5 років, які хворіли на гострі респіраторні захворювання понад 6 разів на рік, має місце фагоцитарна дисфункція. Вона проявляється у зниженні поглинальних характеристик фагоцитозу та стимульованої метаболічної активності на тлі збільшення сироваткового вмісту про- й протизапальних цитокінів, тобто цитокіновим дисбалансом.

Ключові слова: діти; імунітет; фагоцитоз; цитокіни

Вступ

Первинна зустріч імунної системи дитини з будь-яким мікроорганізмом завжди активує системи вродженого імунітету, що повинні швидко локалізувати та елімінувати «чужорідну істоту», паралельно створюючи умови для формування імунологічної пам'яті, тобто функціонування набутого, адаптивного захисту, який є найбільш специфічним та ефективним [1].

У перші роки життя дитини дані процеси відбуваються постійно, але, за умов вікової фізіологічної недостатності імунологічної пам'яті, головну роль у видаленні патогенів відіграють ранні захисні механізми, зокрема фагоцитоз із залученням мікро- та макрофагальних клітин [2], які повинні компенсувати тимчасову незрілість адаптивних реакцій [3] та сприяти їх своєчасному повноцінному становленню із залученням

лімфоцитарних клітин пам'яті. Це яскраво проявляється в існуванні фізіологічних кількісних змін імунних клітин у крові — нейтрофільних гранулоцитів і лімфоцитів, так званого вікового лейкоцитарного перехресту. Але нейтропенія, що розпочинається на 5-ту добу життя дитини та триває до 5 років, з одного боку, допомагає компенсаторно збільшити напрацювання лімфоцитів для формування адаптивного імунітету [4], а з іншого — є причиною більш частішої захворюваності дітей раннього віку на інфекційну патологію різної тяжкості.

У процесі збільшення кількості контактів дитини з факторами навколишнього середовища фізіологічна транзиторна нездатність імунної системи зростаючого організму забезпечувати механізми імунного виключення і очищення на тлі відсутності повноцінної імунологічної пам'яті нерідко призводить до частих гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) з тяжким перебігом і формуванням ускладнень [5]. У цих умовах важливо розуміти, які компоненти фагоцитарних механізмів є недостатніми у дітей, які часто хворіють, та яка їх корекція може бути ефективною та безпечною.

Саме тому дослідження порушень фагоцитозу у дітей з частими повторними інфекційними захворюваннями респіраторного тракту допоможе більшому розумінню процесів вікового становлення протиінфекційного захисту у дітей.

Мета дослідження: удосконалення діагностики порушень вродженого імунітету у дітей дошкільного віку з повторними інфекційними захворюваннями респіраторного тракту на підставі встановлення нових даних щодо параметрів фагоцитозу.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилося 60 дітей віком від 2 до 5 років, які були розподілені на 2 групи: 1-ша група — діти, які хворіють на гострі інфекційні захворювання респіраторного тракту понад 6 разів на рік ($n = 30$); 2-га група — діти, які хворіють на гострі інфекційні захворювання респіраторного тракту 6 разів та менше на рік ($n = 30$).

Визначення частих повторних респіраторних інфекцій у дітей базувалося на таких міжнародних критеріях: 1) понад 6 епізодів інфекцій дихальних шляхів протягом 1 року; 2) більше 1 епізоду інфекції верхніх дихальних шляхів на місяць у період з вересня по квітень; 3) понад 3 епізоди інфекції нижніх дихальних шляхів протягом 1 року [6].

Критерії включення: підписання інформованої згоди батьками; діти обох статей віком від 2 до 5 років включно; відсутність потреби в призначенні системної антибіотикотерапії, а також відсутність антибіотикотерапії протягом 14 попередніх включенню у дослідження днів; відсутність терапії імуномодуючими препаратами, такими як препарати інтерферону та його індуктори, внутрішньовенні імуноглобуліни, свіжозаморожена плазма протягом 14 попередніх включенню у дослідження днів; відсутність терапії протівірусними препаратами (наприклад, синтетичні аналоги пуринових нуклеозидів і т.п.) протягом 14 попередніх включенню днів; відсутність потреби в системному призна-

ченні глюкокортикостероїдів, відсутність системної планової терапії глюкокортикостероїдами і цитостатиками протягом 14 попередніх включенню днів; відсутність показань до призначення інших лікарських засобів з імуномодуючою та/або протівірусною дією.

Критерії виключення: наявність гострого періоду або ускладнень ГРЗ на момент включення в дослідження; встановлений або підозрюваний діагноз первинного імунодефіциту; наявність тяжкого органічного захворювання центральної або периферичної нервової системи, що обмежує, на думку дослідника, участь в дослідженні; наявність соматичних захворювань в стадії декомпенсації; проведення вакцинації менш ніж за 21 день до скринінг-візиту; будь-які документально підтверджені автоімунні захворювання незалежно від фази процесу; злоякісні новоутворення будь-якої локалізації; встановлений діагноз туберкульозу будь-якої локалізації; наявність будь-яких супутніх захворювань, які, на думку дослідника, можуть вплинути на оцінку результатів; одночасна участь пацієнта в інших клінічних дослідженнях.

Діти в групах спостереження були зіставлені за віком, статтю, тривалістю та тяжкістю хвороби, супутньою патологією. Клінічний метод складався з оцінки анамнезу, фенотипової характеристики дитини, загальноклінічних методів обстеження.

Кров для дослідження стану імунної системи брали з кубітальної вени вранці натще. Обстеження проводилось у міській лабораторії клінічної імунології КНП «Міська дитяча лікарня № 1» Запорізької міської ради (свідоцтво про атестацію № 004313 від 21.08.2015). Вивчення показників фагоцитозу здійснювалося методом відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) — спонтанного та стимульованого (антигеном *Staphylococcus*), розрахунком фагоцитарного числа, індексу завершеності фагоцитозу. Референтні показники визначалися за сертифікованими нормативами лабораторії, де проводилися дослідження, та викладені у локальних протоколах з імунодіagnostики у дітей КНП «Міська дитяча лікарня № 1» Запорізької міської ради.

Кількісне визначення концентрації інтерлейкіну-1 β , -6, -10 та фактора некрозу пухлини (ФНП) в сироватці крові проводилось методом імуноферментного аналізу на фотометрі-аналізаторі «Humareader SINGLE» (Німеччина).

Для статистичної обробки отриманих результатів використовувався кутовий критерій Фішера ϕ (для зіставлення двох вибірок за частотою виявлення відхилень показників фагоцитозу).

Для оцінки відношення ймовірності того, що збільшення частоти захворюваності на ГРЗ залежить від наявності відхилень показників фагоцитозу від нормативних значень, використовувався розрахунок показника відношення шансів (ВШ). При оцінці враховувалося, що значення ВШ від 0 до 1 відповідало зниженню ймовірності, більше 1 — підвищенню ймовірності, ВШ = 1 означало відсутність відмінностей.

Дослідження було проведено відповідно до етичних принципів медичного дослідження, проведеного на людях, що були прийняті Гельсінською декларацією і Належною клінічною практикою (GCP).

Результати

Для оцінки частоти виникнення відхилень параметрів фагоцитозу в сироватці крові було встановлено кількість дітей, у яких вони реєструвалися. Дані наведені в табл. 1.

Наведені в табл. 1 дані щодо частоти виникнення відхилень параметрів фагоцитозу демонструють, що серед дітей, які хворіють на ГРЗ понад 6 разів на рік, статистично значимо збільшується частота реєстрації низьких показників фагоцитарного числа (на 60 %, $p < 0,05$), фагоцитарного індексу (на 56 %, $p < 0,05$), індексу завершеності фагоцитозу (на 70 %, $p < 0,05$), стимульованого стафілококом НСТ-тесту (на 50 %, $p < 0,05$) та високих показників спонтанного НСТ-тесту (на 43,3 %, $p < 0,05$). Отримані результати продемонстрували існування високої ймовірності (відношення шансів) того, що збільшення частоти захворюваності на ГРЗ асоційоване з наявністю відхилень показників фагоцитозу від референтних значень.

Результати дослідження рівня цитокінів, що синтезуються макро- та мікрофагоцитарними клітинами, у дітей груп спостереження наведені у табл. 2.

Дані, наведені у табл. 2, вказують, що серед дітей, які хворіють на ГРЗ понад 6 разів на рік, статистично значимо збільшується частота реєстрації високих показників вмісту у сироватці крові інтерлейкіну-1 β (на 46,7 %, $p < 0,05$), інтерлейкіну-6 (на 43,3 %, $p < 0,05$),

інтерлейкіну-10 (на 30 %, $p < 0,05$), ФНП (на 46,7 %, $p < 0,05$). Було встановлено існування високої ймовірності (відношення шансів) того, що збільшення частоти захворюваності на ГРЗ у дітей асоційоване з наявністю збільшення сироваткового вмісту досліджуваних цитокінів від референтних значень.

Обговорення

Останнім часом, в умовах появи нових різновидів патогенних вірусів, велику увагу привертає стан функціонування компонентів вродженого імунітету, тобто того захисту, який здатний чинити опір ще незнайомим представникам мікробного світу на ранніх етапах зараження [7].

Але слід враховувати, що для дітей перших років життя переважна більшість «старих знайомих» мікроорганізмів є новими та невідомими. Це потребує чіткої та злагодженої роботи всіх ланок вродженого імунного захисту, особливо фагоцитозу, який здатний не тільки локалізувати та знешкодити патоген, а й видалити його, з одночасним цитокіновим забезпеченням запуску процесів формування адаптивного імунітету та майбутньої імунологічної пам'яті [8]. Саме тому дослідження та порівняння поглинальної, метаболічної та цитокінсинтетичної функції фагоцитуючих клітин у дітей залежно від частоти захворюваності на респіраторні інфекції було важливим та актуальним.

Таблиця 1. Параметри фагоцитозу в досліджуваних дітей, n (%)

Діапазон величини показника, %	Група 1 (n = 30)	Група 2 (n = 30)	ВШ, 95% ДІ
Фагоцитарне число			
Вище від норми (≥ 11)	0	1 (3,3)	
У межах норми (5–10)	9 (30)	26 (86,7)	
Нижче за норму (≥ 4)	21 (70)*	3 (10)	21,00 (5,05–87,38)
Фагоцитарний індекс			
Вище від норми (≥ 81)	0	0	
У межах норми (60–80)	11 (36,3)	27 (90)	
Нижче за норму (≥ 59)	19 (66,7)*	3 (10,7)	15,55 (3,81–63,36)
Індекс завершеності фагоцитозу			
У межах норми (> 1)	4 (13,3)	26 (86,7)	
Нижче за норму (< 1)	26 (83,3)*	4 (13,3)	42,25 (9,53–187,23)
НСТ-тест (спонтанний)			
Вище від норми (≥ 27)	28 (93,3)*	15 (50)	
У межах норми (12–26)	2 (6,7)	15 (50)	
Нижче за норму (≥ 11)	0	0	
НСТ-тест (стимульований стафілококом)			
Вище від норми (≥ 51)	6 (20)	4 (13,3)	
У межах норми (40–50)	7 (23,3)	24 (80)	
Нижче за норму (≥ 39)	17 (56,7)*	2 (6,7)	18,31 (3,67–91,23)

Примітки: * – вірогідність відмінностей від показників групи 2 ($p < 0,05$); 95% ДІ – 95% довірчий інтервал.

У процесі роботи було виявлено, що у дітей віком від 2 до 5 років, які хворіють на ГРЗ понад 6 разів на рік, мали місце три особливості вродженого імунного захисту: 1) зниження поглинальних характеристик фагоцитозу (фагоцитарного числа, фагоцитарного індексу, індексу завершеності фагоцитозу) та стимульованої метаболічної активності; 2) підвищення спонтанної метаболічної активності (НСТ-тест) та 3) збільшення цитокініндукуючої спроможності (інтерлейкіну-1 β , -6, -10 та ФНП).

Зменшення показників поглинальної здатності фагоцитуючих клітин, імовірно, призводило до більш легкої фіксації патогенних мікроорганізмів на слизових оболонках дитини з подальшим розвитком інфекційного запального процесу. Це є однією з суттєвих причин рекурентних інфекційних захворювань у дітей [9] й обумовлювало збільшення частоти захворюваності на ГРЗ 1-ї групи спостереження.

При цьому рееструвалося підвищення спонтанної метаболічної активності мікрофагів (НСТ-тест) як прояв патологічної компенсації недостатності поглинальних характеристик. Такий ефект був здатний призводити до локального хімічного пошкодження тканин місця фіксації збудника та клітин мікрооточення [10], що могло додатково знижувати захисний потенціал уражених слизових оболонок.

Негативним був факт того, що у разі стимуляції нейтрофільних гранулоцитів стафілококом показники НСТ-тесту не зростали. Не можна виключити те, що вони були виснажені тривалою підтримкою високого спонтанного рівня, що могло стати передумовою для

більш легкої бактеріальної колонізації, тобто формування бактеріальних ускладнень та більш тривалого перебігу ГРЗ [11].

У таких умовах ще одним компенсаторним елементом протимікробного захисту у дітей 2–5 років, які хворіли на ГРЗ понад 6 разів на рік, було збільшення вмісту у сироватці крові цитокінів, причому як прозапальних — інтерлейкіну-1 β , -6 та ФНП, так і протизапального інтерлейкіну-10. Такий дисбаланс свідчить про те, що неспроможна до ранньої та швидкої ерадикації патогенів фагоцитарна система намагається максимально залучити до захисного процесу лімфоцитарні клітини, тобто прискорити активацію елементів адаптивного імунітету. Таку ж тенденцію відмічали J.R. Grunwell et al. (2019) у дітей, у яких спостерігалась висока кількість нейтрофілів у слизовій дихальних шляхів. Ці нейтрофіли мали високозапальний фенотип, підвищені маркери активації/дегрануляції нейтрофілів та більший ступінь вивільнення цитокінів і хемокинів у вогнищах запалення [12]. Таке збільшення сироваткової концентрації цитокінів, можливо, було необхідно для активації лімфоцитів, залучених до становлення адекватного адаптивного захисту.

Але, враховуючи той факт, що безпосередньо самі цитокіни — фактор некрозу пухлини, інтерлейкіни-1 β , -6, -10 — контролюють функцію макрофагів із здатністю фагоцитувати мікроорганізми [13], встановлене збільшення вмісту могло бути проявом своєрідної авторегуляції, спрямованої на посилення зниженої поглинальної спроможності самих фагоцитарних клітин. Не виключено, що має місце й поєднання обох ефек-

Таблиця 2. Рівні цитокінів у сироватці крові досліджуваних дітей, n (%)

Діапазон величини показника, пг/мл	Група 1 (n = 30)	Група 2 (n = 30)	ВШ, 95% ДІ
Інтерлейкін-1β			
Вище від норми (≥ 5,01)	15 (50)*	1 (3,3)	29,00 (3,48–241,14)
У межах норми (0,02–5,00)	15 (50)	29 (96,7)	
Нижче за норму (≥ 0,01)	0	0	
Інтерлейкін-6			
Вище від норми (≥ 7,01)	16 (53,3)*	3 (10)	10,29 (2,56–41,37)
У межах норми (0,02–7,00)	14 (46,7)	27 (90)	
Нижче за норму (≥ 0,01)	0	0	
Інтерлейкін-10			
Вище від норми (≥ 9,11)	12 (40)*	3 (10,7)	6,00 (1,48–24,30)
У межах норми (3,31–9,10)	18 (60)	26 (86,7)	
Нижче за норму (≥ 3,30)	0	1 (3,3)	
Фактор некрозу пухлини			
Вище від норми (≥ 8,22)	18 (60)*	4 (13,3)	9,75 (2,71–35,11)
У межах норми (0,20–8,21)	12 (40)	26 (86,7)	
Нижче за норму (≥ 0,19)	0	0	

Примітка: * — вірогідність відмінностей від показників групи 2 ($p < 0,05$).

тів виявленого посилення цитокинового синтезу. Тобто генез виявленої особливості є дискусійним і потребує подальших досліджень.

Висновки

Таким чином, дослідженням встановлено, що у дітей 2–5 років, які хворіли на ГРЗ понад 6 разів на рік, має місце фагоцитарна дисфункція. Вона проявляється у зниженні поглинальних характеристик фагоцитозу та стимульованої метаболічної активності на тлі підвищення спонтанної метаболічної активності з компенсаторним збільшенням синтезу як про-, так і протизапальних цитокинів, тобто цитокиновим дисбалансом. Такі особливості характеризують недостатність і повільність ранньої імунної відповіді, яка навіть зі збереженням певних компенсаторних можливостей не здатна повноцінно локалізувати інфекційний процес, що проявляється у дітей у вигляді частого захворюваності на ГРЗ.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не має окремого додаткового фінансування та проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та неонатології Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» «Клінічні та імунно-ендокринні особливості формування й перебігу запальних захворювань органів дихання у дітей з дисбалансом центральних та автономних механізмів нейрогенної регуляції» (№ державної реєстрації 0117U004385).

Список літератури

1. Onal M., Onal O., Turan A. Can secondary lymphoid organs exert a favorable effect on the mild course of COVID-19 in children? *Acta Oto-Laryngologica*. 2021. 141(1). 83-84. doi: 10.1080/00016489.2020.1814965.
2. Heinonen S., Rodriguez-Fernandez R., Diaz A., Rodriguez-Pastor S.O., Ramilo O., Mejias A. Infant Immune Response to Respiratory Viral Infections. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2019. 39(3). 361-376. doi: 10.1016/j.iac.2019.03.005.
3. O'Connor A. The Adventures of Captain Immunity. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017. 2(9). 633. doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30190-5.
4. Narula G., Khodaiji S., Bableshwar A., Bindra M.S. Age-related reference intervals for immunoglobulin levels and lymphocyte subsets in Indian children. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2017. 60(3). 360. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_542_16.
5. Pinti M., Appay V., Campisi J. et al. Aging of the immune system: focus on inflammation and vaccination. *European journal of immunology*. 2016. 46(10). 2286-2301. doi: 10.1002/eji.201546178.
6. Cuppari C., Colavita L., Miraglia Del Giudice M., Chimenz R., Salpietro C. Recurrent respiratory infections between immunity and atopy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2020. 31. 19-21. doi.org/10.1111/pai.13160.
7. Farshi E., Kasmapur B., Arad A. Investigation of immune cells on elimination of pulmonary-Infected COVID-19 and important role of innate immunity, phagocytes. *Reviews in medical virology*. 2021. 31(2). e2158. doi.org/10.1002/rmv.2158.
8. Lim J.J., Grinstein S., Roth Z. Diversity and versatility of phagocytosis: roles in innate immunity, tissue remodeling, and homeostasis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2017. 7. 191. doi: 10.3389/fcimb.2017.00191.
9. Yousefzadegan S., Tavakol M., Abolhassani H. et al. Systematic investigation for underlying causes of recurrent infections in children: surveillance of primary immunodeficiency. *European annals of allergy and clinical immunology*. 2017. 50(2). 72-80. doi: 10.23822/eurannaci.1764-1489.39.
10. Hosakote Y.M., Rayavara K. Respiratory Syncytial Virus-Induced Oxidative Stress in Lung Pathogenesis. In: Chakraborti S., Parinandi N., Ghosh R., Ganguly N., Chakraborti T. (eds). *Oxidative Stress in Lung Diseases*. 2020. Springer, Singapore. doi.org/10.1007/978-981-32-9366-3_13.
11. Bakaletz L.O. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Current opinion in microbiology*. 2017. 35. 30-35. doi.org/10.1016/j.mib.2016.11.003.
12. Grunwell J.R., Stephenson S.T., Tirouvanziam R., Brown L.A.S., Brown M.R., Fitzpatrick A.M. Children with neutrophil-predominant severe asthma have proinflammatory neutrophils with enhanced survival and impaired clearance. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019. 7(2). 516-525. doi.org/10.1016/j.jaip.2018.08.024.
13. Munawara U., Small A.G., Quach A., Gorgani N.N., Abbott C.A., Ferrante A. Cytokines regulate complement receptor immunoglobulin expression and phagocytosis of *Candida albicans* in human macrophages: a control point in anti-microbial immunity. *Scientific reports*. 2017. 7(1). 1-16. doi.org/10.1038/s41598-017-04325-0.

Отримано/Received 20.06.2021

Рецензовано/Revised 05.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 18.07.2021 ■

Information about authors

L.S. Ovcharenko, MD, PhD, Professor, Honored worker of science and technology of Ukraine, Head of the Department of pediatrics and neonatology with course of outpatient pediatrics, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: zmapo35@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-9711-1329
O.V. Tymoshyna, PhD Student at the Department of pediatrics and neonatology with course of outpatient pediatrics, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: olechka88884@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8636-8532
A.O. Verhel, MD, PhD, Professor of the Department of pediatrics and neonatology with course of outpatient pediatrics, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: vertegel.a@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6314-1826
T.G. Andrienko, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics and neonatology with course of outpatient pediatrics, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: zmapo35@gmail.com
I.V. Samokhin, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics and neonatology with course of outpatient pediatrics, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: siv317.ua@gmail.com
O.V. Kryazhev, Associate Professor at the Department of pediatrics and neonatology with course of outpatient pediatrics, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: kryajev76@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.

Information about funding. The study was not funded additionally and was carried out as a part of scientific research of the Department of Pediatrics and Neonatology of the State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine" "Clinical and immune-endocrine formation and course of inflammatory respiratory diseases with impaired central and vegetative mechanisms of neurogenic regulation" (No of state registration 0117U004385).

L.S. Ovcharenko, O.V. Tymoshyna, A.O. Verthehel, T.G. Andrienko, I.V. Samokhin, O.V. Kryazhev
State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine",
Zaporizhzhia, Ukraine

Features of phagocytosis function in children of preschool age depending on the incidence of acute respiratory diseases

Abstract. Background. Recently, with the emergence of new pathogenic viruses' variants, attention is drawn to the functioning status of innate immunity components, which are able to neutralize unknown microorganisms at the early stages of infection. Therefore, the study of phagocytosis disorders in children with respiratory recurrent infectious diseases will supply the scientific data on the processes of age-dependent formation of antimicrobial protection. The purpose: to improve the diagnosis of innate immune disorders in preschool children with respiratory recurrent infectious on the background of new data on phagocytosis parameters. **Materials and methods.** Sixty children aged from 2 to 5 years were observed. Two groups were formed: 1) children with respiratory tract acute infectious more than 6 times per year ($n = 30$); 2) children with respiratory acute infectious 6 or fewer times per year ($n = 30$). **Results.** The children of group 1 presented with

statistically significantly increased cases of low phagocytic counts (by 60.0 %, $p < 0.05$), phagocytic index (by 56.0 %, $p < 0.05$), index of phagocytosis completeness (70.0 %, $p < 0.05$), neutrophil phagocytic activity stimulated by *Staphylococcus* (50.0 %, $p < 0.05$) and high rates of spontaneous neutrophil phagocytic activity (43.3 %, $p < 0.05$), increased serum level of interleukin-1 β (46.7 %, $p < 0.05$), interleukin-6 (43.3 %, $p < 0.05$), interleukin-10 (by 30.0 %, $p < 0.05$), TNF (by 46.7 %, $p < 0.05$). **Conclusions.** In children aged 2–5 years with respiratory acute infectious diseases more than 6 times per year, phagocytic dysfunction was established. It is manifested itself in a decrease of phagocytosis absorption and stimulated metabolic activity on the background of increased pro- and anti-inflammatory cytokines serum level, ie cytokine imbalance.

Keywords: children; immunity; phagocytosis; cytokines

Лебець І.С.¹, Турчина С.І.^{1,2}, Матковська Т.М.¹, Новохатська С.В.¹, Ніконова В.В.¹, Костенко Т.О.¹, Шушляпіна О.В.¹

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

²Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, медичний факультет, кафедра гігієни та соціальної медицини, м. Харків, Україна

Особливості порушень фізичного та статевого розвитку в дітей шкільного віку, хворих на психосоматичну патологію

Резюме. Актуальність. Моніторинг показників фізичного та статевого розвитку з використанням стандартів, що відповідають віку та статі, особливо в дітей із хронічними захворюваннями, є найважливішим елементом ведення дітей і підлітків з різною патологією, оскільки дозволяє керувати лікувальним процесом та своєчасно раціонально його удосконалювати. На жаль, дані питання на сьогодні вивчені недостатньо. **Мета роботи:** визначити вплив соматичних і психічних захворювань на формування порушень фізичного та статевого розвитку в дітей шкільного віку. **Матеріали та методи.** Обстежено 935 хворих віком 10–17 років (хлопчиків — 441, дівчаток — 494) з такими патологіями: цукровий діабет 1-го типу (ЦДІ), дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ), з різними порушеннями менструальної функції (дівчатка з аномальними матковими кровотечами (АМК) та гіпоменструальним синдромом (ГМС)), психічними розладами (функціональними та органічними), системною дисплазією сполучної тканини, вторинною кардіоміопатією, ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА), системним червоним вовчаком (СЧВ). Групу порівняння становили здорові однолітки. **Результати.** Доведено, що наявність цукрового діабету 1-го типу, дифузного нетоксичного зоба негативно впливає на соматостатевий розвиток дітей шкільного віку і сприяє формуванню дисгармонійного фізичного розвитку (у 32,4 % хворих на ЦДІ та у 56,6 % підлітків із ДНЗ), порушенням перебігу статевого дозрівання. Встановлено, що гармонійний фізичний розвиток у дівчаток із гінекологічною патологією становить 52,4 %. На тлі дисгармонійності фізичного розвитку в дівчаток частіше формується порушення менструального циклу за типом ГМС. В 50,8 % хворих з ЮІА реєструється гармонійний фізичний розвиток. 67,25 % осіб з ЮІА мають нормальні показники зросту. Перевищення нормативних показників і більш низькі показники спостерігаються в дівчаток ($p < 0,05$). На етапах статевого дозрівання відхилення в показниках росту та маси тіла найчастіше спостерігались у ранньому пубертаті (100 %), найменш часто — в пізньому пубертаті (42,8 %). У хворих на СЧВ гармонійний фізичний розвиток мав місце в 56,8 % випадків. Найчастіше виявлялися: надлишок маси тіла (33,3 %), зниження показника зросту (17,6 %) та дефіцит маси тіла (11,7 %). За даними частоти розвитку СЧВ визначено, що найбільш уразливим були власне пубертат (91,0 %) та препубертат (87,5 %). Дебют СЧВ у пізньому пубертаті відбувався в 26,3 % випадків. У хворих із вторинними кардіоміопатіями та системною дисплазією сполучної тканини не встановлено вірогідних статистичних відмінностей показників щодо вікових норм. Більшість хворих з психічними розладами мали гармонійний фізичний розвиток (93,6 %). Серед порушень останнього найчастіше відзначався дефіцит маси тіла (19,5 %).

Ключові слова: фізичний, статевий розвиток; діти шкільного віку з соматичними та психічними захворюваннями

Вступ

Фізичний розвиток (ФР) дітей та підлітків є одним із провідних критеріїв оцінки стану здоров'я школярів, який визначається сукупністю морфологічних і функціональних властивостей організму. На нього впливають спадкові фактори, екологічні, економічні, соціально-побутові, географічні тощо. Значна роль у цьому також належить стану здоров'я дитини, наявності соматичної та психічної патології [1–4]. Гармонійний ФР упродовж усього дитинства є запорукою росту здорових дітей. Здоров'я нації — це показник цивілізованості держави, що відображає соціально-економічне становище суспільства. Відомо, що близько 75 % хвороб у дорослих є наслідком умов життя в дитячому і молодому віці [5, 6]. Захворюваність і поширеність різноманітних патологій серед дитячого населення в Україні залишаються високими за всіма основними класами хвороб. Зміцнення здоров'я та підвищення рівня фізичної підготовленості не тільки дітей, а й усіх категорій людей сьогодні є однією з найбільш гострих проблем цивілізованих держав [7, 8].

За даними досліджень українських фахівців, 36,4 % учнів загальноосвітніх шкіл мають низький рівень фізичного здоров'я [9, 10]. З одного боку, за останні 20 років виявлено зменшення показників маси тіла у школярів усіх вікових груп, особливо у віці становлення статевих функцій, як серед дівчаток, так і серед хлопчиків [11–13]. З іншого боку, в Україні 10 % дитячого населення мають надмірну масу тіла. На думку деяких авторів, дані щодо ожиріння не відповідають дійсності і реальний рівень його поширеності в дитячому віці є значно більшим [11, 14].

Особливої актуальності набули питання збереження репродуктивного здоров'я, що обумовлено гостротою проблеми якісного та кількісного відтворення населення. Чим суттєвіші відхилення у фізичному розвитку має дівчинка, тим вища в неї ймовірність різних порушень менструального циклу. Благополучний розвиток і становлення функції репродуктивної системи також безпосередньо пов'язані з соматичним здоров'ям дітей і підлітків [11, 13, 14].

Саме тому актуальним є моніторинг показників фізичного та статевого розвитку (СР) з використанням стандартів, що відповідають віку та статі, особливо в дітей із хронічними захворюваннями. Це є найважливішим елементом ведення дітей і підлітків з різною патологією, оскільки дозволяє керувати лікувальним процесом та своєчасно раціонально його удосконалювати. На жаль, дані питання на сьогодні вивчені недостатньо.

Мета даного дослідження — визначити вплив соматичних і психічних захворювань на формування порушень фізичного та статевого розвитку в дітей шкільного віку.

Матеріали та методи

В умовах консультативної поліклініки та ендокринологічного, гінекологічного, кардіоревматологічного, психіатричного відділень і відділення соціальної педіатрії ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» проведені комплексне обстеження та

ретроспективний аналіз медичної документації 935 хворих віком 10–17 років (хлопчиків — 441, дівчаток — 494) з такими патологіями: цукровий діабет 1-го типу (ЦД1) — 194 особи (119 хлопчиків і 75 дівчаток), дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ) — 400 осіб (202 хлопчики і 198 дівчаток), різні порушення менструальної функції (84). Серед них першу групу становили 36 дівчаток із аномальними матковими кровотечами (АМК), другу — 48 дівчаток із гіпоменструальним синдромом (ГМС); з психічними розладами були 94 особи (функціональними — 49, органічними — 45), системною дисплазією сполучної тканини — 28 (дівчаток — 13, хлопчиків — 15), вторинною кардіоміопатією — 23 (дівчаток — 8, хлопчиків — 15), ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) — 61 (дівчаток — 38, хлопчиків — 23), системним червоним вовчаком (СЧВ) — 51 (дівчаток — 45, хлопчиків — 6). Групу порівняння становила 101 особа того ж віку (дівчаток — 19, хлопчиків — 82), в яких об'єм щитоподібної залози (ЩЗ) не перевищував нормативні показники та не було ознак порушень вуглеводного обміну.

Діагностику захворювань проводили відповідно до протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальностями.

У всіх підлітків оцінювали фізичний розвиток (ФР) шляхом порівняння основних антропометричних показників (росту і маси тіла) з віковими нормативами відповідно до протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча ендокринологія» [43]. Крім цього, обчислювався індекс маси тіла (ІМТ) з оцінкою даних за перцентильними таблицями. При визначенні характеру статевого дозрівання (СД) оцінювали ступінь розвиненості вторинних статевих ознак (ВСО) та послідовність їх появи. Також у хлопчиків розраховували індекс маскулінізації (ІМ), у дівчаток — бал вторинних статевих ознак. Про прискорення або уповільнення темпів статевого дозрівання свідчив рівень СР, що був на один-два роки нижче або перевищував середньовікові нормативи. Затримку статевого розвитку діагностували у разі уповільнення темпів СР більш ніж на два роки.

Ступінь розвиненості статевих органів у хлопчиків (G), молочних залоз у дівчаток (Ma), оволодіння на лобку (P), у пахвах (Ax), обличчі у хлопчиків (F) оцінювали за шкалою W.A. Marshal і J.M. Tanner. З урахуванням рівня СР на момент обстеження підлітки були розподілені на підгрупи:

а) препубертат — підлітки віком 10–11 років, в яких були відсутні ВСО;

б) ранній пубертат — підлітки віком 12–13 років, рівень СР яких відповідав II–III стадії за Tanner (хлопчики: G_{2-3} , P_{2-3} , Ax_{1-2} , F_1 ; дівчатка: Ma_{2-3} , P_{2-3} , Ax_{1-2} , Me_0);

в) власне пубертат — підлітки віком 14–15 років із рівнем СР, що відповідав IV стадії за Tanner, менструальний вік дівчаток — менш ніж три роки;

г) пізній пубертат — підлітки віком 16–17 років із рівнем СР, що відповідав V стадії за Tanner, менструальний вік дівчаток — понад три роки.

Терміни настання перших менструацій (вік менархе) встановлювали методом опитування. Особлива увага приділялася періоду статевого дозрівання:

з'ясовували послідовність появи вторинних статевих ознак, вік менархе, особливості менструальної функції.

Комплекс досліджень був проведений з урахуванням основних положень і відповідно до етичних і морально-правових вимог статуту Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, ухвалених Комітетом з медичної етики при ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Створення бази даних і статистична обробка результатів проводились з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS 17.0.

Результати та обговорення

Тенденції змін у соматостатевому розвитку у хворих при психічних захворюваннях (включалися діти з депресивними станами, картина яких вичерпувалась афективними, невротичними і поведінковими розладами) показали наступне. При обстеженні пацієнтів із органічними психічними розладами (емоційно-лабільний розлад органічного генезу — 45 осіб, які становили першу групу) та з невротичними розладами, серед яких найбільш поширеним проявом була невротична депресія (49 осіб — друга група), були виявлені певні особливості.

При оцінці показників зросту визначено, що більшість хворих мали нормальні вікові показники. Проведений аналіз показав, що в першій групі пацієнтів затримка темпів росту реєструвалась у 11,1 % хворих, зріст вище середнього — у 8,9 %, низький зріст — у 8,9 % дітей та високорослість — у 2,2 % осіб. У другій групі (з невротичними розладами) затримку темпів росту виявлено у 8,1 % досліджуваних, зріст вище середнього — у 12,2 % та затримку росту — в 1 хворого.

Аналіз показників маси тіла дозволив встановити, що в більшості хворих також переважали нормальні за віком показники.

В обох групах зберігалась однакова тенденція до змін, нозологічної залежності не виявлено.

Отже, серед школярів віком 10–17 років, які мають психічні розлади, переважали гармонійно розвинуті особи. Серед порушень фізичного розвитку найчастішими були надлишок і нестача маси тіла, рідше — відхилення зросту.

Встановлено, що тільки 52,4 % дівчаток з різними порушеннями менструальної функції мали гармонійний фізичний розвиток, у 25 % із них виявлено дефіцит маси тіла, у 22,6 % — надлишкову масу тіла або ожиріння. При вивченні фізичного розвитку виявлено, що середні показники зросту у підлітків обох груп знаходяться у межах вікових норм. Вірогідної різниці за довжиною тіла серед обстежених груп не спостерігалось. При співставленні результатів фізичного розвитку за індексом маси тіла двох груп встановлено, що відхилення від нормативних показників частіше мали дівчатка з ГМС. Так, дефіцит маси тіла серед них зустрічався вірогідно частіше порівняно з дівчатками з АМК (29,1 та 19,4 % відповідно, $p < 0,05$). Надлишкова маса тіла та ожиріння також вірогідно частіше реєструвались серед дівчаток другої групи порівняно з першою

(29,2 та 13,9 % відповідно, $p < 0,01$). Дівчатка з АМК частіше мали нормативні значення ІМТ (66,7 % порівняно з 41,7 % серед дівчаток із ГМС, $p < 0,05$). Під час вивчення становлення менструальної функції визначено, що середній вік менархе в дівчаток обох груп не відрізнявся і становив $12,1 \pm 0,2$ року. На раннє менархе (до 11 років) дівчатка з ГМС вказували рідше, ніж з АМК (2,4 проти 16,1 %, $p < 0,0001$), пізній початок менструацій (після 15 років) зареєстрований лише в одній дівчинки з другої групи (2,4 %). Середній вік менархе в дівчаток з надлишковою масою тіла або ожирінням становив $12,5 \pm 0,2$ року, у дівчаток з дефіцитом маси тіла менархе наступало приблизно на рік пізніше — у віці $13,5 \pm 0,2$ року, що підтверджує загальновизнану закономірність залежності часу настання менархе від маси тіла.

Серед дітей з ювенільним ідіопатичним артритом переважали дівчатка ($p < 0,05$). Діти мали різну тривалість захворювання, що за роками розподілялась так: до трьох років — 20 осіб, 3–5 років — 17 хворих, більше 5 років — 24. Відмінностей між частотою полі- й олігоартикулярних варіантів не виявлено. Оцінка зросту дітей із цим інвалідизуючим захворюванням показала, що 67,2 % осіб мали нормальні показники, в 24,5 % пацієнтів спостерігалось перевищення показників зросту, найчастіше в дівчаток ($p < 0,05$). Більш низькі показники теж виявлялися переважно в дівчаток ($p < 0,05$). Порівняно з віковими нормами нормальну масу мали 55,7 % хворих, дефіцит маси тіла встановлено в 11,4 % пацієнтів, надлишок — у 13,1 %, ожиріння — у 19,6 % осіб. Із урахуванням зросту, показників маси тіла та ІМТ гармонійний фізичний розвиток реєструвався в 50,8 % хворих із ЮІА. Серед дівчаток цей показник становив 55,2 %, серед хлопчиків — 43,4 %. Вірогідної статистичної різниці не виявлено. На етапах статевого дозрівання відхилення в показниках росту та маси тіла найчастіше спостерігалися в ранньому пубертаті (100 %), дещо рідше — у власне пубертаті та препубертаті (78,5 і 75,5 % відповідно) і найменш часто — у пізньому пубертаті (42,8 %). Серед хворих на СЧВ теж переважали дівчатка ($p < 0,001$). Тривалість патологічного процесу при даній патології коливалась в межах від декількох місяців до 9–10 років. Більша частка дітей захворіли після 12 років життя (90,2 %). Оцінка показників зросту показала, що у більшості хворих не реєструвалось відхилення за ними (72,5 %). Найчастіше виявлялось зниження показника (17,6 %). Його підвищення встановлено в 9,8 % осіб. За статтю статистичних відмінностей не відзначалось. З урахуванням ІМТ більше ніж у половини підлітків (54,9 %) відхилення не було. У 1/3 осіб показник перевищував нормативи, в 10 % — був суттєво нижчим як у дівчаток, так і у хлопчиків. Загалом можна вважати, що гармонійний фізичний розвиток відзначався в 56,86 %. За даними частоти розвитку СЧВ на окремих етапах пубертату визначено, що найбільш уразливими були власне пубертат (91,0 %) та препубертат (87,5 %), меншою мірою — ранній пубертат (75,0 %). Дебют СЧВ у пізньому пубертаті відбувався в 26,3 % випадків, коли завершувалися головні вікові гормональні процеси перебудови.

Щодо хворих із вторинними кардіоміопатіями та системною дисплазією сполучної тканини, в обох групах, як у дівчаток, так і у хлопчиків, не встановлено вірогідних статистичних відмінностей показників щодо вікових норм. Тільки деякі хворі мали недостатню масу тіла (2 — з вторинною кардіоміопатією, 7 — з системною дисплазією сполучної тканини).

Проведення індивідуального аналізу основних антропометричних показників при ЦД1 дозволило встановити, що гармонійний фізичний розвиток (ГФР) відзначався у 67,6 % пацієнтів. Дисгармонійний фізичний розвиток (ДФР) діагностовано у 32,4 % пацієнтів: 5,7 % мали затримку росту (ЗР), 10,7 % — високий зріст (ВЗ), 8,9 % — надмірну масу тіла (НМТ), 9,4 % — дефіцит маси тіла (ДМТ). Доведено, що школярі з ЦД1 (основна група) вірогідно частіше мали ДФР через ВЗ (10,7 %, $p < 0,05$) та ДМТ (9,4 %, $p < 0,05$), ніж підлітки групи порівняння (здорові однолітки). У 11–13-річних та 15-річних хлопчиків із ЦД1 реєструвались більш низькі показники маси тіла та індексу маси тіла, ніж у групі порівняння.

Щодо дівчаток, були з'ясовані певні особливості ваго-ростових параметрів. Так, показники фізичного розвитку (зріст і його SDS, маса тіла і ІМТ) 10- та 11-річних дівчаток із ЦД1 вірогідно перевищували відповідні показники в групі порівняння. Тенденцію до більш високих показників маси тіла та ІМТ зареєстровано у 13-, 16- та 17-річних дівчаток із ЦД1.

Визначено статеві особливості ФР хворих на ЦД1. Так, у дівчаток із ЦД1 частіше відзначали ГФР (72,9 проти 62,2 % у хлопчиків, $p < 0,05$). Мала відмінності і структура порушень фізичного розвитку в дівчаток та хлопчиків. У хлопчиків із ЦД1 частіше діагностували ВР (16,0 % проти 5,4 % у дівчаток, $p < 0,05$) та ДМТ (13,4 % проти 5,4 % у дівчаток, $p < 0,05$), а у дівчаток — НМТ (13,5 % проти 4,2 % у хлопчиків, $p < 0,05$).

Згідно з отриманими результатами, серед хлопчиків молодшого віку (препубертат) переважали пацієнти з ГФР (77,8 %), з однаковою частотою відзначали ВР та ДМТ (по 11,1 %). В період раннього пубертату відзначався вірогідно менший відсоток пацієнтів із ГФР (47,1 %) та більший — із ДФР, зумовленим ЗР (8,8 %), ВЗ (20,6 %) та ДМТ (32,4 %). Серед підлітків із рівнем статевого розвитку, що відповідав періоду власного пубертату, зберігається значний відсоток пацієнтів із ДФР (44,2 %), зумовленим ВЗ (25,6 %) та ДМТ (16,3 %). Переважна кількість хлопчиків старшої вікової групи (пізній пубертат) мали ГФР (81,8 %), у 9,1 % діагностовано ЗР, НМТ та ДМТ відзначали з однаковою частотою (6,1 %).

Аналіз характеру ФР у дівчаток, хворих на ЦД1, з різним рівнем статевого розвитку дозволив встановити, що частота ГФР протягом пубертату вірогідно не відрізнялась, хоча й мала тенденцію до збільшення з віком. Однак змінювалась структура порушень фізичного розвитку. Так, у молодшій групі всі дівчатка з ДФР мали надмірну масу тіла (33,3 %). Серед дівчаток віком 12–13 років (ранній пубертат) з однаковою частотою (11,5 %) відзначали ЗР, НМТ та ДМТ. В поодиноких випадках — ВЗ (3,9 %). В період власного пубертату в дівчаток із ДФР відзначали ЗР (4,4 %), ВЗ (8,7 %), НМТ

(8,7 %) та ДМТ (4,4 %). У дівчаток старшої вікової групи (пізній пубертат) ДФР був зумовлений ВЗ (5,3 %) та НМТ (15,8 %).

Індивідуальна оцінка рівня статевого дозрівання дозволила з'ясувати, що в більшості хлопчиків із ЦД1 (68,5 %) він мав нормальний характер. У 11,4 % хлопчиків із ЦД1 реєстрували прискорене, а у 17,1 % — уповільнене статеве дозрівання. Затримка статевого розвитку (ЗСР) була діагностована у 2,8 % хлопчиків-підлітків із ЦД1. Статевий розвиток, що відповідав паспортному, відзначався у 78,9 % дівчаток. Оцінка статевого дозрівання дівчаток із ЦД1 показала, що випередження та відставання статевого розвитку реєструвались у 5,2 і 10,5 % пацієнток відповідно. У 5,2 % дівчаток віком старше 14 років була діагностована ЗСР. Розлади менструальної функції у вигляді оліго- та аменореї відзначались у 6,6 % хворих.

За даними низки вчених, збільшення ЩЗ супроводжується погіршенням показників соматичного та фізичного здоров'я дітей, відхиленнями перебігу статевого дозрівання. Проведення індивідуального аналізу основних антропометричних показників дозволило встановити, що серед підлітків із ДНЗ гармонійний фізичний розвиток відзначався дещо рідше (43,4 %), ніж у групі порівняння (58,8 %, $p < 0,1$).

Серед порушень фізичного розвитку при ДНЗ надмірна маса тіла відзначалась вірогідно рідше, ніж у групі порівняння (9,8 проти 27,2 %, $p < 0,05$), а дефіцит маси тіла і низький зріст, навпроти, діагностували значно частіше — 36,5 та 25,5 % відповідно проти 8,5 та 2,4 % в групі порівняння. Високий зріст в обох групах відзначали з практично однаковою частотою (2,4 %).

Аналіз росто-вагових показників за віковими групами дозволив виявити, що у 13-річних хлопчиків із ДНЗ реєструвались більш низькі показники маси тіла ($43,4 \pm 2,4$ кг), ніж у групі порівняння ($49,6 \pm 2,1$ кг, $0,05 < p_u < 0,1$). Аналогічні тенденції простежувались щодо індексу маси тіла ($17,9 \pm 0,7$ кг/м² проти $20,0 \pm 0,7$ кг/м² відповідно, $0,05 < p_u < 0,1$). Схожі особливості відзначались і в юнаків віком 15 років. Так, школярі основної групи з ДНЗ мали більш низьку масу тіла ($55,9 \pm 3,7$ кг), ніж у групі порівняння ($62,9 \pm 1,9$ кг, $0,05 < p_u < 0,1$). В більш старшому віці ці відмінності зникали.

Були з'ясовані певні особливості ваго-ростових параметрів і в дівчаток. Так, показники фізичного розвитку (зріст і його SDS, маса тіла і її SDS) 10- та 12-річних дівчаток із ДНЗ (основна група) вірогідно перевищували відповідні показники в групі порівняння. Тенденції до більш високих показників зросту та його SDS зберігались в основній групі й у дівчаток віком 13 років, однак у дівчаток більш старшого віку вони послаблювались. Визначено статеві особливості характеру ФР у підлітків із ДНЗ. При проведенні індивідуального аналізу антропометричних показників було встановлено, що ГФР вірогідно частіше відзначали в дівчаток, ніж у хлопчиків (57,9 проти 30,3 %, $p < 0,05$). ДФР, що був обумовлений низьким зростом, мали 36,6 % хлопчиків і 12,1 % дівчаток ($p < 0,05$). Високий зріст діагностовано лише в дівчаток (4,2 % випадків) та в одного хлопчика (0,8 %). Дефі-

цит МТ мали 48,9 % хлопчиків і 5,4 % дівчаток ($p < 0,01$), надмірну МТ — 8,5 % хлопчиків та 9,4 % дівчаток.

Таким чином, у дівчаток із ДНЗ дисгармонійний фізичний розвиток обумовлений, перш за все, низьким зростом і надмірною масою тіла, а у хлопчиків — низьким зростом і дефіцитом маси тіла.

Індивідуальний аналіз ФР з урахуванням рівня статевого розвитку дозволив встановити, що у хлопчиків на всіх етапах пубертату низький зріст та ДМТ були діагностовані практично з однаковою частотою. Значно рідше відзначали високий зріст і надмірну МТ. У дівчаток із ДНЗ, незалежно від рівня статевого розвитку, ГФР відзначали вірогідно частіше, ніж у хлопчиків. Як і у хлопчиків, у дівчаток ДФР найчастіше був зумовлений дефіцитом МТ. Однак серед дівчаток усіх вікових груп частіше, ніж у хлопчиків, діагностували надмірну МТ, високий зріст, рідше — низький зріст. Привертає увагу те, що в ранньому пубертаті частка хворих із ДНЗ і ДФР була найбільшою (58,1 %). Серед них найчастіше відзначали затримку росту (20,0 %), надмірну МТ (13,3 %) та дефіцит МТ (28,6 %). Підлітки старшої вікової групи у 77,1 % випадків мали ГФР, а ДФР був зумовлений переважно ДМТ (19,8 %).

Індивідуальна оцінка рівня статевого дозрівання дозволила з'ясувати, що в більшості хлопчиків із ДНЗ (60,1 %) він мав нормальний характер. У 8,7 % хлопчиків значення індексу маскулінізації відставали від оптимальних на 1–2 роки та були нижчими за 25-й перцентиль, що свідчило про затримку темпів статевого розвитку. У 30,9 % хлопчиків була діагностована затримка статевого розвитку. Порушення послідовності формування вторинних статевих ознак — інвертований пубертат (ІП) — відзначалось лише в одного хлопчика віком 11 років.

Переважає більшість дівчаток із ДНЗ мали нормальний статевий розвиток (86,1 %). Оцінка статевого дозрівання школярки показала, що у 4,2 % обстежених відбувалось випередження, а у 6,0 % — відставання статевого розвитку, переважно серед дівчаток молодшого віку (10–13 років). У 2,7 % діагностовано ІП. Аналіз розладів менструальної функції (РМФ) встановив, що в дівчаток із наявністю зоба вони реєструвались у 21,1 % випадків. Серед РМФ найчастіше зустрічалась альгоменорея (11,3 %), рідше — опсоменорея (7,1 %) і вторинна аменорея (2,7 %).

Загалом слід відзначити, що при різних соматопсихічних захворюваннях по-різному висвічуються окремі

показники фізичного розвитку (табл. 1). Це може бути пов'язано як безпосередньо з самим захворюванням, процесами його формування, так і з особливостями організму хворого на тому етапі пубертату, в якому відбувається дебют хвороби.

Висновки

1. Більшість хворих із психічними розладами мають гармонійний фізичний розвиток (93,6 %). Відхилення в показниках зросту були переважно незначними й відзначалися в окремих хворих. Індекс маси тіла в межах норми спостерігався в половини обстежених. Серед порушень останнього найчастіше відзначався дефіцит маси тіла (19,50 %). Надлишок маси тіла й ожиріння виявлялись за кожним показником окремо в межах 12 %.

2. З'ясовано, що на тлі дисгармонійності фізичного розвитку в дівчаток частіше формується порушення менструального циклу за типом ГМС. З огляду на те, що пацієнтки з АМК частіше звертаються за медичною допомогою в ранні терміни виникнення захворювання, особливу увагу слід приділити дівчаткам із розладами фізичного розвитку з метою своєчасної діагностики та призначення лікувально-профілактичних заходів при формуванні ГМС.

3. 67,25 % осіб з ЮІА мають нормальні показники зросту. Перевищення нормативних показників і більш низькі показники спостерігаються в дівчаток ($p < 0,05$). Порівняно з віковими нормами нормальну масу тіла мають 55,7 % хворих, дефіцит маси тіла встановлено в 11,4 % пацієнтів, надлишок — у 13,1 %, ожиріння — в 19,6 % осіб. Із урахуванням зросту, показників маси тіла та ІМТ гармонійний фізичний розвиток реєструвався в 50,8 % хворих з ЮІА. На етапах статевого дозрівання відхилення в показниках росту та маси тіла найчастіше спостерігались у ранньому пубертаті (100 %) і найменш часто — у пізньому пубертаті (42,8 %).

4. У хворих на СЧВ гармонійний фізичний розвиток відзначався в 56,8 % випадків. Найчастіше спостерігались надлишок маси тіла (33,3 %), зниження показника зросту (17,6 %) та дефіцит маси тіла (11,7 %). За даними частоти розвитку СЧВ на окремих етапах пубертату відзначалось, що найбільш уразливими були власне пубертат (91,0 %) та препубертат (87,5 %), меншою мірою — ранній пубертат (75,0 %). Дебют СЧВ у пізньому пубертаті відбувався в 26,3 % випадків, коли завершувалися головні вікові гормональні процеси перебудови.

Таблиця 1. Оцінка показників фізичного розвитку хворих із психосоматичними захворюваннями, %

Захворювання	Гармонійний розвиток	Затримка росту	Високий зріст	Надлишок маси тіла	Дефіцит маси тіла
Цукровий діабет 1-го типу	67,60	5,70	10,70	8,90	9,40
Дифузний зоб	43,40	25,50	2,40	9,80	36,50
Гінекологічні	52,40	—	—	22,60	25,00
ЮІА	50,81	8,10	24,59	32,78	11,47
СЧВ	56,86	17,64	9,80	33,32	11,76
СДСТ	82,35	—	—	—	17,64
Психічні	93,62	6,38	13,83	12,77	19,50

5. У хворих із вторинними кардіоміопатіями та системою дисплазією сполучної тканини, як серед дівчаток, так і серед хлопчиків, не встановлено вірогідних статистичних відмінностей показників щодо вікових норм. Тільки деякі хворі мали недостатню масу тіла.

6. Наявність ендокринної патології (цукровий діабет 1-го типу, дифузний нетоксичний зоб) негативно впливає на соматостатевий розвиток дітей шкільного віку, що супроводжується формуванням дисгармонійного фізичного розвитку (у 32,4 % хворих на ЦД1 й у 56,6 % підлітків із ДНЗ) та порушенням перебігу статевого дозрівання.

7. Характер фізичного розвитку залежить від патології ендокринної системи, статі та періоду пубертату. Встановлено, що 32,4 % хворих на ЦД1 мали дисгармонійний фізичний розвиток, який, незалежно від статі, найчастіше відзначали в період пре- та раннього пубертату. Серед пацієнтів із ЦД 1-го типу переважали хлопчики з високим зростом (16,0 %) і дефіцитом маси тіла (13,4 %) та дівчатка з надмірною масою тіла (13,5 %). Серед підлітків із ДНЗ найбільшу кількість випадків ДФГ відзначали у хлопчиків у пре- та ранньому пубертаті (73,7 та 71,2 %) та у дівчаток в ранньому пубертаті (58,1 %). У хлопчиків із ДФР найчастіше відзначали низький зріст (36,6 %) і дефіцит маси тіла (48,9 %), у дівчаток — низький зріст (12,1 %) і надмірну масу тіла (9,4 %).

8. Визначені особливості статевого розвитку у підлітків із ЦД1 та ДНЗ. Встановлено, що нормальний статевий розвиток мали 68,5 % хлопчиків і 78,9 % дівчаток із ЦД1. Прискорення темпів статевого дозрівання відзначали у 11,4 % хлопчиків і 10,5 % дівчаток, уповільнення або затримку статевого розвитку — у 19,9 % хлопчиків і 15,7 % дівчаток. У 6,0 % дівчаток діагностовано розлади менструальної функції.

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

Список літератури

1. Дудіна О.О., Слабкий Г.О., Мокієнко Р.О. та ін. Ситуаційний аналіз стану охорони здоров'я дітей та підлітків в Україні. Частина II. Забезпечення принципу соціальної справедливості відносно здоров'я дітей та підлітків. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2008. № 2. С. 8–16.
2. Friedman L.S., Lukyanova E.M., Serdiuk A. et al. Social-environmental factors associated with elevated body mass index in a Ukrainian

cohort of children. *Int. J. Pediatr. Obes.* 2009. Vol. 4(2). P. 81–90. doi: 10.1080/17477160802449264.

3. Bujoreanu S., Randall E., Thomson K., Ibeziako P. Characteristics of medically hospitalized pediatric patients with somatoform diagnoses. *Hospital Pediatrics.* 2014. № 4(5). P. 283–290. doi: 10.1542/hpeds.2014-0023.

4. Barkmann C., Otto C., Schön G., Schulte-Markwort M. et al. Modelling trajectories of psychosomatic health complaints in children and adolescents: results of the BELLA study. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2015. № 24(6). P. 685–694. doi: 10.1007/s00787-014-0656-2.

5. Robles A., Gjelsvik A., Hirway P., Vivier P.M., High P. Adverse childhood experiences and protective factors with school engagement. *Pediatrics.* 2019. № 144(2). e20182945. doi: 10.1542/peds.2018-2945.

6. Юткина О.С. Физическое развитие и психосоматический статус школьников. Проблемы современной науки и образования. 2017. № 3(85). С. 104–106.

7. Piko B.F., Varga S., Mellor D. Are adolescents with high self-esteem protected from psychosomatic symptomatology? *Eur. J. Pediatr.* 2016. № 175(6). P. 785–92. doi: 10.1007/s00431-016-2709-7.

8. Martinez E.E., Smallwood C.D., Quinn N.L. Body composition in children with chronic illness: accuracy of bedside assessment techniques. *J. Pediatr.* 2017. Vol. 190. P. 56–62. doi: 10.1016/j.jpediatr.

9. Sotnikova-Meleshkina Zh.V. The structure of morbidity of secondary school children. *Reports of Morphology.* 2020. Vol. 26. № 4. P. 30–35. doi: 10.31393/morphology-journal-2020-26(4)-05.

10. Квашина Л.В. Оценка физического развития ребенка. Мистецтво лікування. 2006. № 12. С. 74–76.

11. Brewer C.J., Balen A.M. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction.* 2010. № 140(3). P. 347–364. doi: 10.1530/REP-09-0568.

12. Pereira K.C., Pugliese B.S., Guimarães M.M., Gama M.P. Pubertal development in children diagnosed with diabetes mellitus type 1 before puberty. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2015. № 28(1). P. 66–71. doi: 10.1016/j.jpagg.2014.08.009.

13. Григорян О.Р., Охотникова А.А., Андреева Е.Н. Особенности становления пубертата у девочек с сахарным диабетом 1 типа и нарушения менструальной и овариальной функции. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. 2009. № 4. С. 10–14.

14. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Полонец И.А. Нарушение менструальной и репродуктивной функции у пациенток с ожирением. Здоровье женщины. 2014. № 5(91). С. 130–135. doi: 10.15574/HW.

Отримано/Received 10.07.2021

Рецензовано/Revised 20.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 29.07.2021 ■

Information about authors

I.S. Lebedts, MD, chief researcher, Department of Rheumatology and Comorbid Conditions, Department of rheumatology and comorbid conditions, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5243-6031>.

S.I. Turchina, MD, Head of the Department of endocrinology, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Professor of the Department of Hygiene and Social Medicine, medical faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: svetlanaturchina00@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0744-1242>

T.M. Matkovska, PhD, senior researcher, Department of Psychiatry, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2349-3632>

V.V. Nikonova, PhD, Senior Research Fellow at the Department of rheumatology and comorbid conditions, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: viktoriavnn@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8269-6176>

S.V. Novokhatska, researcher, Department of Pediatric Gynecology, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1623-973X>

O.V. Shushlyapina, PhD, researcher, Department of endocrinology, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8684-6706>

T.O. Kostenko, PhD, senior researcher, Department of Pediatrics and Rehabilitation, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, 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.

I.S. Lebedets¹, S.I. Turchina^{1,2}, T.M. Matkovska¹, S.V. Novokhatska¹, V.V. Nikonova¹, T.O. Kostenko¹, O.V. Shushlyapina¹

¹State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

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

Features of physical and sexual development in school-aged children with psychosomatic disorders

Abstract. Background. Monitoring of physical and sexual development indicators using standards appropriate to age and sex, especially in children with chronic diseases is the most important element of management of children and adolescents with various pathologies because it allows managing the treatment process and improving it timely. Unfortunately, these issues have not been studied enough today. The purpose of the work is to determine the influence of somatic and mental diseases on the physical and sexual development impairments in school-age children. **Materials and methods.** Nine hundred and thirty-five patients aged 10–17 years (boys — 441, girls — 494) with the following pathology were examined: diabetes mellitus type 1, diffuse nontoxic goiter (DNG) with various menstrual disorders (girls with abnormal uterine bleeding), and girls with hypomenorrhea syndrome (HMS), mental disorders (functional and organic), systemic connective tissue dysplasia, secondary cardiomyopathy, juvenile idiopathic arthritis (JIA), systemic lupus erythematosus (SLE). The comparison group enrolled healthy children of the same age. **Results.** The presence of type 1 diabetes mellitus, diffuse nontoxic goiter were proved to negatively affect the somatosexual development of school-age children and contribute to the formation of disharmonious physical development (in 32.4 % of patients with diabetes mellitus 1 and 56.6 % of adolescents with DNG) and sexual maturation. It was established

that 52.4 % of girls with gynecological pathology presented with harmonious physical development. Against the background of disharmony of physical development, girls are more likely to develop menstrual irregularities such as HMS. Harmonious physical development is registered in 50.8 % of patients with JIA. 67.25 % of people with JIA have normal growth rates. Exceedance of normal and lower values are observed in girls ($p < 0.05$). At the stages of puberty, the most common deviations in growth and body weight were observed in early puberty (100 %), the least often — in late puberty (42.8 %). In 56.8 % of patients with SLE, harmonious physical development was registered. The most common were as follows: overweight (33.3 %), decreased growth rate (17.6 %), and weight deficit (11.7 %). Based on the frequency of SLE, it was determined that the most vulnerable were puberty (91.0 %) and prepuberty (87.5 %). The onset of SLE in late puberty occurred in 26.3 % of cases. In patients with secondary cardiomyopathies and systemic connective tissue dysplasia, no significant statistical differences in age-related parameters were found. Most patients with mental disorders had a harmonious physical development (93.6 %). Among the violations of the latter, the deficit of body weight was most often determined (19.5 %).

Keywords: physical, sexual development; school-age children with somatic and mental disorders

Характеристика харчового раціону дітей шкільного віку та частота патології шлунково-кишкового тракту

Резюме. Актуальність. Відомо, що нераціональне харчування суттєво впливає на тривалість життя людини та призводить до виникнення й розвитку неінфекційних захворювань. Саме раціональне харчування є провідним фактором у профілактиці захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ). **Мета:** дослідити стан фактичного харчування, окремі показники харчового статусу та захворюваність шлунково-кишкового тракту в дітей шкільного віку. **Матеріали та методи.** Дослідження проводилося на базі середніх освітніх закладів м. Чернівці та КНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Використано анкетно-опитувальний метод зі складанням індивідуальних меню-розкладок та подальшим аналізом хімічного складу раціонів харчування у 162 школярів. Залежно від стану здоров'я діти розподілені на групи: I ($n = 90$) — діти з хронічними захворюваннями ШКТ, II ($n = 44$) — діти з функціональними розладами ШКТ, III ($n = 28$) — без патології ШКТ. **Результати.** У 55,5 % обстежених дітей діагностовано хронічну патологію ШКТ, у 27,2 % — функціональні захворювання ШКТ. Найбільш поширеною хронічною патологією визначено хронічні гастродуоденіти. Більшість обстежених дітей не дотримувалися режиму харчування, а саме в 56,5 % дітей порушена кратність прийому, у 69,2 % — недотримання інтервалів між прийомами їжі. Більша частина обстежених дітей (59,2 %) приймають їжу 3–5 разів на добу, із них по 3–4 рази на добу приймають їжу 29,1 % і по 4–5 разів — 30,1 % дітей, а менше трьох разів на добу харчуються 11,7 %. Третина дітей не снідає вдома, а 19,5 % не мають другого сніданку в школі. Енергетична цінність добових раціонів харчування нижча за нормативні показники, становить у середньому $2337,64 \pm 65,16$ ккал та недостатньо забезпечується за рахунок основних складових: білків — на 12 %, жирів — на 25 % та вуглеводів — на 63 %. У 53,1 % дітей виражено реєструється також макро- і мікроелементна недостатність, особливо це стосується вмісту кальцію, фосфору, міді, цинку, йоду. Діти II та III груп рідше вживають продукти харчування типу фаст-фуд порівняно з дітьми I групи (34,1 % та 32,1 % проти 53,3 %, $p < 0,05$). **Висновки.** Раціон та режим харчування дітей шкільного віку з патологією шлунково-кишкового тракту не відповідають гігієнічним вимогам і не тільки не забезпечують первинну профілактику неінфекційних захворювань, але і, навпаки, є ризик-факторами виникнення останніх.

Ключові слова: діти шкільного віку; харчування; патологія шлунково-кишкового тракту

Вступ

Останнім часом в Україні спостерігаються погіршення стану здоров'я дітей та підлітків та зміна структури соматичної захворюваності [1]. Особливу увагу привертає підвищення захворюваності шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [2]. Вагому складову в становленні фізичного, психічного та соціального здоров'я дітей

становить раціональне харчування [3, 4]. До організму дитини з їжею надходить понад 600 різноманітних нутрієнтів, з яких абсолютно незамінних 66. Харчування полікомпонентно впливає на організм дитини: забезпечує ріст та розвиток, формує високий рівень здоров'я, зменшує рівень захворюваності та тяжкості перебігу, відновлює працездатність, забезпечує нор-

мальну репродуктивну функцію, продовжує тривалість життя, захищає від впливу несприятливих екологічних факторів, є методом лікування та профілактики захворювань [5, 6]. У постанові Кабінету Міністрів України визначено, що діти повинні регулярно споживати харчові продукти та страви з вмістом вуглеводів. Пріоритетними продуктами даної групи є рослинні продукти з високим вмістом харчових волокон [7]. Відомо, що нераціональне харчування суттєво впливає на тривалість життя людини та призводить до виникнення й розвитку неінфекційних захворювань [8]. За даними літератури, добовий раціон у 65 % підлітків із хронічним гастродуоденітом не відповідає принципам раціонального та збалансованого харчування: нутритивний статус даних дітей характеризується високим рівнем поширеності дефіциту маси тіла [9]. Результати проведених досліджень вказують на деформацію харчових раціонів у дітей [10–15]. Саме раціональне харчування є провідним фактором у профілактиці захворювань шлунково-кишкового тракту.

Мета: дослідити стан фактичного харчування, окремі показники харчового статусу та захворюваність шлунково-кишкового тракту в дітей шкільного віку.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на базі середніх освітніх закладів м. Чернівці та КНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». У дослідженні брали участь 162 дитини шкільного віку. Усім дітям проводили анкетування за спеціально розробленою анкетною для визначення комплексної оцінки стану здоров'я на основі вивчення соціального, біологічного та генеалогічного анамнезів, клініко-параклінічного дослідження за потреби. Наявність патології шлунково-кишкового тракту (а саме: хронічного гастриту, хронічного гастродуоденіту, хронічного ерозивного гастродуоденіту (ХЕГД), виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки (ВХ), хронічного коліту, хронічного холециститу, функціональних захворювань) встановлювали в Чернівецькій обласній клінічній лікарні відповідно до наказу МОЗ України № 53 від 29.01.2013 року [16]. Залежно від стану здоров'я діти розподілені на групи: I (n = 90) — діти з хронічними захворюваннями ШКТ, II (n = 44) — діти з функціональними розладами ШКТ, III (n = 28) — без патології ШКТ.

Використано анкетно-опитувальний метод зі складанням індивідуальних меню-розкладок та подальшим

аналізом хімічного складу раціонів харчування. За рекомендаціями А.И. Зайченко та співавт. [17], оцінку фактичного харчування учнів проводили в домашніх умовах та в шкільній їдальні весною та восени. Учасники дослідження впродовж 7 днів заповнювали анкету із зазначенням часу, кратності прийому їжі, найменування окремих блюд та продуктів. Використовували альбом кольорових фотографій порцій страв і продуктів у натуральну величину для оцінки кількості прийнятої їжі [18]. Наступним кроком було складання меню-розкладки. Для цього використовували збірник рецептур страв та кулінарних виробів [19]. Для оцінки достатності фактичного споживання харчових інгредієнтів використано «Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії» [20]. Статистичну обробку матеріалу виконували на персональному комп'ютері ACER Intel® Core™ i3-7020 CPU @ 2.30GHz в операційній системі Windows 10 за допомогою програм Microsoft Office Excel та STATISTICA 10.

Результати та обговорення

Розподіл обстежених дітей за віком та статтю наданий у табл. 1.

Клініко-параклінічне дослідження дітей виявило досить високу частоту патології шлунково-кишкового тракту. Структура виявленої патології наведена в табл. 2. У 55,5 % обстежених дітей діагностована хронічна патологія ШКТ, у 27,2 % — функціональні захворювання ШКТ. Найбільш поширеною хронічною патологією визначені хронічні гастродуоденіти.

Структура інфікованості *H.pylori* дітей наведена в табл. 3. Виявлено найвищу частоту інфікованості гелікобактеріозом осіб із ХЕГД, на другому місці — із ВХ, третьому — із функціональною диспепсією.

Більшість обстежених дітей не дотримувалася режиму харчування, а саме в 56,5 % дітей порушена кратність прийому, у 69,2 % — недотримання інтервалів між прийомами їжі. Більша частина обстежених дітей (59,2 %) приймає їжу 3–5 разів на добу, із них по 3–4 рази на добу приймають їжу 29,1 % і по 4–5 разів — 30,1 % дітей, а менше трьох разів на добу харчуються 11,7 %. Третина дітей не снідає вдома, а 19,5 % не мають другого сніданку в школі.

Дослідження переліку продуктів, які вживали діти, виявило, що їх асортимент достатньо різноманітний. Проте кількість споживаних біологічно цінних продук-

Таблиця 1. Кількісний розподіл дітей за віком та статтю

Група	Вік (роки)				Стать			
	7–11		12–18		Хлопчики		Дівчатка	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I (n = 90)	24	26,7	66	73,3	51	56,7	39	43,3
II (n = 44)	9	20,5	35	79,5	27	61,4	17	38,6
III (n = 28)	8	28,6	20	71,4	17	60,7	11	39,3
Усього	41	25,3	121	74,7	95	58,6	67	41,4

тів невелика, особливо молока і молочних продуктів, риби і морепродуктів, м'яса, птиці, свіжих фруктів та соків, рослинної олії і вершкового масла (табл. 4).

Енергетична цінність добових раціонів харчування нижча за нормативні показники, становить у середньому $2337,64 \pm 65,16$ ккал та недостатньо забезпечується за рахунок основних складових: білків — на 12 %, жирів — на 25 % та вуглеводів — на 63 % (фізіологічна норма 13, 26, 61 %).

Порушення режиму та якості харчування є фактором ризику виникнення хвороб органів травлення. Нами проведено дослідження режиму та якості харчування трьох груп дітей шкільного віку залежно від наявності чи відсутності захворювань ШКТ. У дітей із хронічною патологією виявлено порушення як режиму, так і якості харчування. Установлено, що лише

26,9 % дітей I групи перебували на природному вигодовуванні, що у 1,62 раза рідше, ніж у II групі (43,7 %, $p < 0,05$), та у 2,5 раза порівняно з III групою (67,8 %, $p < 0,01$). Перехід на штучне вигодовування до 3-місячного віку вірогідно частіше зареєстрований у дітей I групи (34,1 %) щодо осіб II та III груп (15,6 % та 10,7 %, $p < 0,05$); від 3 до 6 місяців — вірогідної різниці між I та III групами не виявлено ($p > 0,05$), проте даний показник у II групі був статистично нижчим ($p < 0,05$). На раннє введення прикормів вказали 52,3 % матерів I групи, 34,4 % — II групи ($p > 0,05$) та 21,4 % — III групи ($p < 0,05$).

Була відзначена суттєва різниця в харчуванні дітей різних груп (табл. 5). Було встановлено, що в 68,8 % дітей I та 61,3 % дітей II групи харчування не відповідає гігієнічним принципам раціонального харчування.

Таблиця 2. Нозологічна структура патології шлунково-кишкового тракту в дітей

Нозологія (n = 134)	Абс.	%
Хронічний гастрит	18	13,4
Хронічний гастродуоденіт	38	28,3
Хронічний ерозивний гастродуоденіт	26	19,4
Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки	4	2,9
Хронічний коліт	2	1,5
Хронічний холецистит	2	1,5
Функціональна диспепсія	23	17,2
Функціональний абдомінальний біль	8	5,9
Дисфункція сфінктера Одді	7	5,2
Функціональний запор	2	1,5
Синдром циклічного блювання	2	1,5

Таблиця 3. Структура інфікованості *H. pylori* дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту

Захворювання (n = 134)									
Хронічний гастрит (n = 134)		Хронічний гастродуоденіт (n = 38)		Хронічний ерозивний гастродуоденіт (n = 26)		Виразкова хвороба ДПК (n = 4)		Функціональна диспепсія (n = 23)	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
4	22,2	18	47,3	19	69,2*	3	75,0	13	56,5

Примітка: * — вірогідно щодо показника в інших групах, $p < 0,05$.

Таблиця 4. Асортимент продуктів харчування

Перелік продуктів харчування	Кількість (г/добу, бруто)
1	2
Крупи, макаронні вироби, бобові:	
крупи	69
макаронні вироби	36
бобові	2
Хлібопродукти:	301
борошно пшеничне	47

Закінчення табл. 4

1	2
хліб пшеничний	230
хліб житній	54
Овочі та фрукти:	690
картопля	270
інші овочі	319
фрукти і ягоди	70
соки (фруктові та овочеві)	29
фрукти сухі	2
Яйця, шт.	1,2
Молоко і кисломолочні продукти	144
сир	15
сметана	12
сир твердий	10
М'ясні продукти:	189
м'ясо	35
птиця	44
м'ясні продукти	53
субпродукти	57
Рибні продукти:	32
риба свіжа	9
свіжоморожена	20
інші рибні продукти	3
Цукор	69
Мед	5
Кондитерські вироби	51
Масло вершкове	10
Олія рослинна	9
Маргарин	27
Чай	2,1
Какао	0,8
Кава	0,5

Таблиця 5. Характеристика харчування дітей різних груп спостереження

Показник	I група (n = 90)	II група (n = 44)	III група (n = 28)
Режим харчування, %			
Кратність їжі на добу:			
2 рази	17,7*	9,1*	3,5
3 рази	45,6*	68,2*	21,4
4 рази	21,1*	13,6	67,8*
5 разів	15,6*	9,1	7,1
Інтервали між прийомом їжі:			
4 години	15,6	9,1	7,1
5–6 годин	66,7*	82,8	89,2
7–8 годин	17,7*	9,1	3,5
Добова калорійність, ккал			
7–11 років	2045,0 ± 123,6	2106,0 ± 144,6	2123,0 ± 111,6
12–15 років	2256,0 ± 223,9	2388,0 ± 311,9	2445,0 ± 123,9
16–18 років	2522,0 ± 247,1	2687,0 ± 308,2	2756,0 ± 429,4
Відсоток від фізіологічної потреби			
Білки	88,4	89,2	99,4
Жири	96,3	98,2	99,6
Вуглеводи:			
— прості	112,4	108,9	106,6
— складні, клітковина	67,8	78,8	80,2
Вітаміни	67,8	88,5	97,5
Мікроелементи	79,8	82,6	89,5

Примітка: * — $p < 0,05$.

Насамперед це стосувалося різноманітності раціону. У дітей ІІІ групи він більш повноцінний за якісним та кількісним співвідношенням основних харчових речовин. Це пояснюється наявністю достатньої кількості основних продуктів харчування (м'ясо, риба, молочні вироби, каші, фрукти, овочі). У дітей І та ІІ груп було відзначено споживання більшої кількості хлібобулочних виробів та їжі швидкого приготування, у даних дітей порушений розподіл калорійності між окремими прийомами їжі, енергетична цінність раціону не відповідає енерговитратам у 42,5 % дітей. Про незбалансованість раціонів фактичного харчування свідчить і співвідношення основних енергетичних речовин Б : Ж : В (г) — 1 : 1,1 : 4,3 при фізіологічній нормі 1 : 0,9 : 4,5. У 53,1 % дітей реєструється також виражена макро- і мікроелементна недостатність, особливо це стосується вмісту кальцію, фосфору, міді, цинку, йоду. Діти ІІ та ІІІ груп рідше вживають продукти харчування типу фаст-фуд порівняно з дітьми І групи (34,1 % та 32,1 % проти 53,3 %, $p < 0,05$).

Отже, харчування дітей шкільного віку, які мають захворювання ШКТ, розбалансоване та полідефіцитне. Цьому сприяють монотонізація раціону, зведення до вузького стандартного набору окремих основних груп продуктів харчування, збільшення в раціоні рафінованих, висококалорійних, але з низьким вмістом вітамінів і мінеральних речовин продуктів.

Висновки

Раціон та режим харчування дітей шкільного віку з патологією шлунково-кишкового тракту не відповідають гігієнічним вимогам і не тільки не забезпечують первинну профілактику неінфекційних захворювань, але і, навпаки, є ризик-факторами виникнення останніх.

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

Список літератури

1. Антипкін Ю.Г., Волосовець О.П., Майданник В.Г. та ін. Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни. Частина 1. Здоров'я ребенка. 2018. 13(1). 1-10. URL: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059>.
2. Тимофеева Е.П., Карцева Т.В., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А. Состояние здоровья современных подростков (обзор литературы). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2016. 4. 5.
3. Ковтюк Н.І. Зміни стереотипів харчування у сучасних школярів. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2014. 1(35). 33-36.
4. Денисова М.Ф., Музика Н.М. Підліткова агресія як наслідок нерационального харчування. *Перинатологія і педіатрія*. 2019. 1. 79-84.
5. UNICEF Early Childhood Page. Available at: http://www.unicef.org/earlychildhood/index_40752.html.
6. Vereecken C., Pedersen T.P., Ojala K., Krolner R., Dzielska A., Ahluwalia N. Fruit and vegetable consumption trends among adolescents from 2002 to 2010 in 33 countries. *Eur. J. Public Health*. 2015. 25(2). 16-19. doi: 10.1093/eurpub/ckv012.
7. Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження норм та Порядку організації харчування у закладах освіти та дитячих закладах оздоровлення та відпочинку» № 305 від 24 березня 2021 р.
8. Elgar F.J., McKinnon B., Torsheim T. et al. Patterns of socioeconomic inequality in adolescent health differ according to the measure of socioeconomic position. *Soc. Indic. Res.* 2015. 127(3). 1169-1180. <https://doi.org/10.1007/s11205-015-0994-6>.
9. Воронина Е.Н. Нутритивный статус детей с хронической патологией пищеварительной системы. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2014. 1(2). 88-91.
10. Товкун Л.П., Голубовська К.А. Стан раціонального харчування сучасних школярів. *Молодий вчений*. 2017. 9.1(49.1). 159-162.
11. Best C., Neufinger N., Geel L. et al. The nutritional status of school-aged children: Why should we care? *Food and Nutrition Bulletin. The United Nations University*. 2010. 31(3). 400-417. doi: 10.1177/156482651003100303.
12. Ревякина В.А., Кувшинова Е.Д. Оценка витаминного статуса у детей с пищевой аллергией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. 5. 153-154.
13. Кушнір О.В., Грачова Т.І., Фундюк Н.М. та ін. Гігієнічна оцінка збалансованості раціонів харчування дітей дошкільного віку в дитячих навчальних закладах м. Чернівці. *Єдине здоров'я та проблеми харчування України*. 2019. 1. 59-66. 143.
14. Стельмахівська В.П., Берзінь В.І. Актуальні аспекти забезпечення раціонального харчування школярів. *Освіта і здоров'я підрастаючого покоління*. 2018. 2. 125-126.
15. Raine A. Reduction in behavior problems with omega3 supplementation in children aged 8–16 years: a randomized, doubleblind, placebocontrolled, stratified, parallelgroup trial. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2015. 56(5). 509-520. doi: 10.1111/jcpp.12314.
16. Наказ МОЗ України від 29 січня 2013 року № 59 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення».
17. Зайченко А.И., Волгарев М.Н., Бондарев Г.И. и др. Методические рекомендации по вопросам изучения фактического питания и состояния здоровья населения в связи с характером питания. М., 1984. 113 с.
18. Мартинчик А.Н., Батулин А.К., Хельсинг Э. и др. Мониторинг потребления пищи и состояния питания детей-школьников Москвы в 1992–1994 гг. *Вопр. питания*. 1996. 6. 12-18.
19. Добнов О.І., Циганенко В.О., Пересічний М.І. Збірник рецептур страв та кулінарних виробів для підприємств громадського харчування. К.: А.С.К., 2002. 656 с.
20. Наказ МОЗ № 1073 від 03.09.2017 «Про затвердження норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17>.

Отримано/Received 11.07.2021

Рецензовано/Revised 25.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 28.07.2021 ■

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

O.V. Makarova, PhD, Associate Professor at the Department of patients care, 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, O.V. Makarova
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Characteristics of the diet of school-age children and the incidence of gastrointestinal pathology

Abstract. Background. It is known that malnutrition significantly affects human life expectancy and leads to the emergence and development of non-communicable diseases. A balanced diet is a leading factor in the prevention of gastrointestinal diseases. The purpose was to investigate the state of actual nutrition, indicators of nutritional status and gastrointestinal morbidity in school-age children. **Materials and methods.** The study was conducted on the basis of secondary schools in Chernivtsi and MNPE “Chernivtsi Regional Children’s Clinical Hospital”. A questionnaire method was used with the compilation of individual menus and subsequent analysis of the chemical composition of diets in 162 students. Depending on the state of health, children were divided into groups: I (n = 90) — those with chronic gastrointestinal diseases, II (n = 44) — with functional gastrointestinal disorders, III (n = 28) — individuals without gastrointestinal pathology. **Results.** Chronic gastrointestinal pathology was diagnosed in 55.5 % of the examined children, functional gastrointestinal diseases — in 27.2 %. The most common chronic pathology is chronic gastroduodenitis. The majority of the surveyed children did not follow the diet, namely

56.5 % of children violated the frequency of intake, 69.2 % did not adhere to the intervals between meals. Most of patients (59.2 %) eat 3–5 times a day, 29.1 % of them eat 3–4 times a day, 30.1 % eat 4–5 times, and 11.7 % less than three times a day. One third of children do not have breakfast at home, and 19.5 % do not have a second breakfast at school. The caloric value of daily diets is lower than the normative indicators, it averages $2,337.64 \pm 65.16$ kcal and is insufficiently provided by the main components: proteins by 12 %, fats by 25 % and carbohydrates by 63 %. Macro- and micronutrient deficiency is also registered in 53.1 % of children, especially of calcium, phosphorus, copper, zinc, and iodine. Children of groups II and III are less likely to eat fast food compared to those of group I (34.1 and 32.1 vs. 53.3 %, $p < 0.05$). **Conclusions.** The diet and nutrition of school-age children with gastrointestinal pathology does not meet hygienic requirements and not only does not provide primary prevention of non-communicable diseases, but, on the contrary, is a risk factor for the latter.

Keywords: school-age children; nutrition; pathology of the gastrointestinal tract

Ризики розвитку ожиріння, особливості харчової поведінки й біоімпедансометричних параметрів у підлітків

Резюме. Актуальність. Проблема ожиріння у підлітків набула своєї медико-соціальної актуальності, оскільки частота захворювання неухильно зростає. **Мета дослідження:** підвищення ефективності ранньої діагностики та профілактики ожиріння у підлітків. **Матеріали та методи.** Проводили порівняльну оцінку способу життя серед підлітків віком 15–17 років з ожирінням, надлишковою і фізіологічною масою тіла та визначали у них типи харчової поведінки за голландським опитувальником харчової поведінки DEBQ. Біоелектричні показники біоімпедансометричного аналізу вивчали на апараті «Tanita» (Японія). Визначення вірогідності відмінностей середніх величин здійснювали за t-критерієм Стьюдента. **Результати.** Виявили, що частота розбалансованості харчової піраміди, порушення рухового режиму, режимів сну і відпочинку, нервові перенапруження, шкідливі звички помітно зростали серед підлітків з ожирінням. Встановили, що при ожирінні мало місце переважання екстернального типу харчової поведінки (57,2 %); при надлишковій масі — обмежувального (60 %); при фізіологічній масі тіла — емоціогенного типу (40 %). Біоімпедансометрія показала, що вірогідними біоелектричними параметрами ожиріння були загальний жир ($35,5 \pm 4,5$ % і 29 ± 2 % проти $17,5 \pm 2,5$ %), вісцеральний жир (17 ± 2 % і 12 ± 3 % проти $8,5 \pm 1,5$ %) та метаболічний вік (33 ± 8 років і $21,5 \pm 1,5$ року проти 16 ± 1 рік). **Висновки.** До факторів ризику розвитку ожиріння відносяться розбалансованість харчової піраміди, порушення рухового режиму, режимів сну і відпочинку, нервові перенапруження, шкідливі звички, обтяжена спадковість. Переважання екстернального типу харчової поведінки при ожирінні, обмежувального — при надлишковій масі та емоціогенного типу у підлітків з фізіологічною масою тіла необхідно враховувати, призначаючи персоналізовану корекцію способу життя. Найбільш інформативними біоелектричними параметрами біоімпедансометрії були загальний жир, вісцеральний жир і метаболічний вік. Біоімпедансометрію як неінвазивно-предиктивний метод діагностики ожиріння можна рекомендувати для широкого впровадження в педіатричну практику.

Ключові слова: ожиріння; підлітки; типи харчової поведінки; біоімпедансометрія; метаболічний вік

Вступ

Серед багатьох причин порушення стану здоров'я починаючи з дитячого віку особливе місце посідають незбалансоване харчування та зниження рухової активності, які в подальшому можуть стати пусковим механізмом у виникненні ожиріння. Згідно з прогнозом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), до 2025 року в Європі надлишкову масу тіла (НМТ) та ожиріння серед дітей і підлітків будуть мати понад

25 %, а метаболічний синдром — близько 7 % дитячого населення [1–3]. Однією з основних причин розвитку ожиріння, яке на сьогодні набуло характеру так званої соціум-зумовленої пандемії, є ірраціональний спосіб життя, пов'язаний з порушенням харчової поведінки (ХП) та зниженням рухової активності. Психологічні особливості харчової поведінки людини включають кількість і частоту вживання їжі, а також залежать від почуття голоду/насичення й апетиту. Харчова поведін-

ка може бути адекватною або мати розлади чи порушення. Серед порушень ХП, які діагностують не тільки при надлишковій масі тіла чи ожирінні, але й в осіб з нормальною масою тіла, розрізняють три основні типи: емоціогенний, екстернальний та обмежувальний. При емоціогенній ХП стимулом до приймання їжі стає не почуття голоду, а емоційний дискомфорт. Емоціогенна ХП може також проявлятися як компульсивне психогенне переїдання, «харчова гульня/харчова пиятика», синдром нічної їжі (відсутність апетиту вранці, підвищений апетит та переїдання ввечері і вночі). Екстернальна ХП пов'язана з підвищеною чутливістю до зовнішніх харчових стимулів щодо споживання їжі, тому не залежить від таких внутрішніх харчових стимулів, як наповнення шлунка, рівень глікемії чи рівень неестерифікованих жирних кислот. Зовнішніми харчовими стимулами можуть виступати реклама харчових продуктів, вигляд людини, яка їсть, естетично накритий стіл тощо. Для обмежувальної ХП властивими є харчові самообмеження з дотриманням суворих дієт, які призводять до «дієтичних депресій». Останні змінюються періодами вираженого переїдання з рецидивами надмірного приросту маси тіла. Доволі часто на практиці в одного пацієнта можна виявити нестабільну ХП, при якій поєднуються прояви різних типів ХП [4–6]. Ознакою надлишкової маси тіла вважається накопичення жирової тканини в кількості понад 20 %. Відомо, що в нормі загальний жир в організмі складається на 90 % з підшкірно-жирової маси та на 10 % з вісцерального жиру (ВЖ). Підвищення метаболічної активності ВЖ при його надлишковій кількості викликає метаболічні порушення, інсулінорезистентність, кардіоваскулярні події тощо. Оскільки причини ожиріння є мультифакторіальними, загальноприйнятим вважається мультидисциплінарний підхід щодо заходів вирішення даної проблеми, її первинної та вторинної профілактики [7]. В Україні ведеться тільки офіційна статистика ожиріння без врахування показника надлишкової маси тіла, оскільки відсутній єдиний стандартний підхід щодо оцінки фізичного розвитку дитини через невідповідності між регламентуючими й обліковими документами під час проведення медичних профілактичних оглядів. У багатьох країнах світу продовжує вивчатись проблема надлишкової маси тіла й ожиріння у дітей, а також триває обговорення критеріїв діагностики даної патології [8, 9]. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, діагностика надлишкової маси тіла й ожиріння у дітей базується на величині індексу маси тіла (ІМТ), його перцентильних нормативах або SDL (Standard Deviation Lines). Доведено, що ІМТ прямо корелює з загальною жировою масою. Проте він не вважається абсолютним показником, оскільки не відображає вміст вісцерального жиру в організмі, що вимагає додаткових методів діагностики [10]. Для вивчення об'єму жирової маси, співвідношення її компартментів, оцінки компонентного складу тіла, стану білкового, ліпідного, водного, мінерального обмінів, швидкості обмінних процесів і метаболічного віку пацієнта на сьогодні використовується такий високоточний неінвазивний апаратний метод [11–13], як біоімпедансометрія (БІМ).

Метою дослідження було підвищення ефективності ранньої діагностики і профілактики ожиріння у підлітків шляхом вивчення факторів ризику розвитку ожиріння, типів порушення харчової поведінки та показників біоімпедансометричного аналізу.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети було проведено анкетування 82 підлітків віком 15–17 років, які лікувались у міській дитячій клінічній лікарні або знаходились під спостереженням в міській дитячій поліклініці з такими коморбідними щодо ожиріння діагнозами, як артеріальна гіпертензія (АГ), вегетативна дисфункція, хронічний холецистохолангіт, дисфункція гіпоталамуса тощо. Діагностику ожиріння проводили на основі визначення індексу маси тіла та його перцентильних нормативів (ВООЗ, 2007). Усіх пацієнтів було розподілено на 3 групи: 1-ша група (основна) — 42 підлітки з ожирінням; 2-га група (порівняння) — 25 підлітків з надлишковою масою тіла; 3-тя група — 15 практично здорових підлітків із фізіологічною масою тіла (ФМТ). Порівняльну характеристику здійснювали шляхом зіставлення анкетних даних у трьох групах. Вивчення типу харчової поведінки здійснювали за допомогою голландського опитувальника харчової поведінки (Dutch Eating Behaviour Questionnaire — DEBQ), який містив 33 запитання з 5 варіантами відповіді: ніколи, рідко, іноді, часто, дуже часто (за винятком 31-го запитання, яке мало зворотне значення). Шкала обмежувальної харчової поведінки включала з 1-го по 10-те запитання; шкала емоціогенної ХП — з 11-го по 23-те; шкала екстернальної ХП — з 24-го по 33-те. Згідно з голландським опитувальником, середні показники обмежувальної, емоціогенної та екстернальної ХП в осіб з нормальною масою тіла відповідали показникам 2,4; 1,8; 2,7 бала. Якщо за однією із трьох шкал кількість набраних пацієнтом балів перевищувала середнє значення щодо контролю (фізіологічна маса тіла), тоді в обстежуваного діагностували саме цей тип порушення ХП [14]. Біоімпедансометрію здійснювали згідно з загальноприйнятою методикою на апараті вертикального типу «Tanita» (Японія), що зовні нагадує медичні електронні ваги. Обстеження проводили у вертикальному положенні: пацієнт босими ногами (тільки в спідній білизні) ставав на платформу з електродами, тримаючись випрямленими руками за ручку апарата, що також була оснащена електродами та висувалася вперед. Біоімпедансний аналіз базувався на вимірюванні біоелектричного імпедансу/опору тіла людини (Ом) при проходженні безпечного змінного струму між контактними електродами з частотою 50 кГц, силою 800 мкА. Різниця в показниках електричного опору щодо біологічних тканин організму була зумовлена різним вмістом рідини й електролітів у цих тканинах. Результати БІМ склалися з таких двох груп показників, як антропометричні та біоелектричні. Серед антропометричних параметрів: маса (М), ріст (Р), індекс маси тіла, окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС), індекс ОТ/ОС. До біоелектричних параметрів, в свою чергу, відносились показники компонентного складу тіла,

які визначались на основі імпедансу. Останні включали: загальний жир (ЗЖ), вісцеральний жир, загальна вода (ZH_2O), м'язова маса (ММ), рівень мінералізації кісткової тканини, основний обмін, метаболічний вік (МВ). В комп'ютерну програму заносили паспортні та антропометричні дані пацієнта. В результаті обстеження пацієнт отримував протокол-висновок в текстовій формі, що дозволяло проводити порівняльну оцінку всіх показників БІМ (у тому числі метаболічного віку) в динаміці. Згідно з загальноприйнятими рекомендаціями, БІМ не проводили після інтенсивних фізичних навантажень чи прийому ванни. Протипоказаннями до біоімпедансометрії вважали наявність електрокардіостимулятора, підліткову вагітність, стадію декомпенсації коморбідного захворювання, вік до 5 років. Згідно з інструкцією, дітям віком 5–15 років БІМ призначають лише для визначення маси тіла і вмісту загального жиру за індикатором діапазону значень. Індикатор діапазону значень — це спеціально розроблені таблиці, що додаються до інструкції з використання біоімпедансометричних приладів. У цих таблицях за горизонталлю у відсотках вказується кількість загального жиру (10 % — недостатність, 10–20 % — норма, 20–30 % — надлишок, 30–40 % і більше — ожиріння); а за вертикаллю — вік і стать пацієнта [15, 16].

Дослідження здійснювали з дотриманням закону про персональні дані; методом прицільної вибірки пацієнтів з ожирінням, надлишковою та фізіологічною масою тіла. Отримання інформаційної згоди гарантувалось деперсоніфікацією результатів обстеження. Статистична обробка включала підрахунок середнього арифметичного значення кожного з показників (М), середньоквадратичного відхилення та визначення вірогідності відмінностей середніх величин за t-критерієм Стюдента. Відмінності між групами пацієнтів вважались вірогідними при $p < 0,05$.

Критерії включення: підлітки з ІМТ 19–39,9 кг/м² (або перцентилі > 85–97–99).

Критерії виключення: підлітки з екстремальним ожирінням: ІМТ > 40 кг/м² (або > 99-го перцентилі).

Результати та обговорення

Вивчення факторів ризику розвитку ожиріння у дітей віком 15–17 років показало, що переважна більшість підлітків з ожирінням (83,3 %) та 2/3 підлітків з надлишковою масою тіла (64 %) вважали своє харчування нерегулярним, тоді як у групі контролю (діти з ФМТ) харчувались в основному регулярно (86,7 %). Більшість дітей з ожирінням (90,5 %) і НМТ (88 %) в необмеженій кількості протягом доби споживали солодкі газовані напої, чіпси, фаст-фуд з високим вмістом тваринних, рослинних і трансгенних жирів. У групі контролю діти частіше споживали їжу домашнього приготування та шкільні гарячі сніданки й обіди (73,3 %). Страви з м'яса були в щоденному меню лише у 31 % підлітків з ожирінням та в 52 % — з НМТ; у групі контролю більшість дітей (80 %) їли м'ясо щодня. Близько половини опитаних з ожирінням (47,6 %) споживали молоко і кисломолочні продукти декілька разів на тиждень; у групі з НМТ — через день (64 %); у групі

контролю — майже щодня (93,3 %). Основними щоденними продуктами в раціоні підлітків з ожирінням найчастіше були борошняні та макаронні вироби (88,1 і 81 %), рідше — крупи (28,7 %); при НМТ — макаронні (80 %), рідше — борошняні вироби і крупи (відповідно 48 і 32 %). У групі контролю частіше споживались крупи, ніж борошняні та макаронні вироби (100 проти 40 і 53,3 %). Оцінка якості харчування вказувала на розбалансованість харчової піраміди, найбільш виражену при ожирінні, та забезпечувала виявлення, корекцію і профілактику факторів ризику розвитку ожиріння. Також опитування в 3 групах виявило особливості рухової активності серед підлітків. Так, підлітки з ожирінням порівняно з ФМТ (контрольна група) проводили більше вільного часу з гаджетами (відповідно 47,6 проти 6,7 %), а при НМТ — більшість часу за комп'ютером (відповідно 35,7 проти 26,7 %). У групі контролю перевагу надавали прогулянкам на свіжому повітрі (53 проти відповідно 16,7 і 24 %). Щоденну ранкову зарядку частіше робили підлітки з НМТ, ніж з ожирінням, та близько половини підлітків з ФМТ (відповідно 32 і 46,7 проти 26,2 %). Решта опитаних займалися ранковою зарядкою не щодня або взагалі рідко. Спортивні секції та танцювальні гуртки підлітки з ФМТ відвідували в 5,6 та 3,3 рази частіше, ніж підлітки з ожирінням і НМТ. Розладів сну або інсомнії в групі підлітків із ФМТ виявити не вдалося, а у підлітків з ожирінням вони зустрічалися частіше, ніж з НМТ (відповідно 11,9 і 8 %). Практично в усіх підлітків 1-ї та 2-ї груп спостерігалась висока частота стресів і конфліктів порівняно з групою контролю (відповідно 81 і 76 проти 33,3 %). Шкідливі звички до 12 років мали частіше підлітки з ожирінням (6,7 проти 4 та 2,4 %). Перший інтимний досвід до 12 років констатували частіше у підлітків із ФМТ та НМТ (2,4 і 4 проти 6,7 %) (13,3 і 16 проти 19,1 %). До 17 років ці відсотки приблизно у 2/3 підлітків у всіх групах продовжували неухильно зростати. Відповідно лише 1/3 серед усіх опитаних підлітків не мала шкідливих звичок та інтимного досвіду. Спадковий анамнез у підлітків в основній групі, групі порівняння та групі контролю найчастіше був обтяжений ожирінням переважно по материнській лінії (відповідно 69,1 і 48 проти 20 %), АГ (відповідно 38,1 і 32 проти 13,3 %), ЦД 2-го типу (відповідно 26,2 і 24 проти 20 %) та ішемічною хворобою серця (відповідно 21,4 і 20 проти 13,3 %). Порівняльний аналіз особливостей способу життя підлітків з ожирінням, НМТ та фізіологічною масою тіла виявив збільшення факторів ризику розвитку ожиріння, пов'язаних з наростанням ІМТ, що при обтяженому спадковому анамнезі, порушеннях характеру харчування і рухової активності можуть стати тригером несприятливих серцево-судинних подій з високим ризиком розвитку ускладнень, що погіршують тривалість та якість життя.

Вивчення типу ХП у підлітків з ожирінням та НМТ (табл. 1) показало, що в 1-й групі пацієнтів найчастіше мав місце екстернальний тип ХП (57,2 %) з відсутністю скарг на переїдання; нерідко також відмічався емоційний тип ХП (23,8 %). Це вказувало на відсутність раціональних харчових звичок в сім'ї, недооцінку стресогенних факторів, низький контроль з боку батьків

за характером харчування та руховою активністю. У пацієнтів 2-ї групи найчастіше виявляли обмежувальний (60 %), рідше — емоціогенний тип ХП (20 %). При цьому в усіх групах анкетованих були підлітки з нестабільною ХП (відповідно 7,1 та 8 %), у яких поєднувались прояви різних типів ХП. У групі контролю більшість здорових підлітків мали адекватну ХП (60 %), значно рідше виявляли емоціогенний тип ХП (40 %), пов'язаний зі стресогенними реакціями. Виявлені типи порушення ХП необхідно враховувати при модифікації способу життя та персоніфікації дієтотерапії.

Аналіз основних антропометричних показників біоімпедансометричного дослідження (табл. 2) виявив, що маса тіла та ІМТ у пацієнтів 1-ї групи з ожирінням перевищували контроль приблизно в 1,9 та 1,7 раза ($p < 0,001$ і $p < 0,01$), а в 2-й групі (пацієнти з надлишковою масою) — в 1,4 та 1,3 раза ($p < 0,01$ і $p < 0,01$). Щодо показника росту — вірогідних відмінностей в обох групах виявити не вдалося. Показник ОТ при ожирінні був більшим за показник контролю

в 1,6 раза ($p < 0,01$), а при надмірній вазі — в 1,2 раза ($p < 0,05$), що вказувало на вісцеральний тип ожиріння або схильність до нього. У підлітків з ожирінням показник ОС збільшувався в 1,4 раза ($p < 0,05$), тобто дещо менше, ніж ОТ, а при надлишковій масі — в 1,2 раза ($p < 0,05$). Індекс ОТ/ОС в обох групах мав більшу тенденцію до зростання серед пацієнтів 1-ї групи (відповідно в 1,2 та 1,1 раза; $p < 0,05$ і $p > 0,05$). В окремих випадках серед обстежених дівчаток 1-ї та 2-ї груп зустрічався глітеофеморальний тип розподілу ЖТ. Відомо, що саме глітеофеморальний тип ожиріння має легший перебіг і менший ризик щодо розвитку коморбідних ускладнень.

На основі аналізу біоімпедансометричних показників виявлено перевищення відсотка ЗЖ порівняно з контролем в 1-й та 2-й групах відповідно в 2 та 1,7 раза ($p < 0,001$ і $p < 0,01$), що вказувало на пряму залежність між ЗЖ, ІМТ і ОТ. Одночасно з ЗЖ вірогідним критерієм абдомінального типу ожиріння був вісцеральний жир, вміст якого в 1-й та 2-й групах перевищував показник

Таблиця 1. Типи харчової поведінки у підлітків з ожирінням і НМТ

Тип харчової поведінки	1-ша група, ожиріння (n = 42)	2-га група, надлишкова маса тіла (n = 25)	Контроль, здорові діти (n = 15)
Обмежувальна ХП (> 2,4 бала)	11,9 %	60 % $p < 0,001$	— 2,4 бала
Емоціогенна ХП (> 1,8 бала)	23,8 %	20 %	40 % 1,8 бала $p < 0,001$
Екстернальна ХП (> 2,7 бала)	57,2 % $p < 0,001$	12 %	— 2,7 бала
Нестабільна ХП (поєднання різних типів)	7,1 %	8 %	—

Таблиця 2. Антропометричні параметри БІМ у підлітків з ожирінням і НМТ, М ± m

Критерій	1-ша група, ожиріння (n = 42)	2-га група, надлишкова маса тіла (n = 25)	Контроль, здорові діти (n = 15)
Маса, кг	109 ± 10 $p < 0,05^*$ $p < 0,001^{**}$	81,5 ± 5,5 $p < 0,05^{***}$	57,5 ± 7,5
Ріст, см	169 ± 9 $p > 0,05^*$ $p > 0,05^{**}$	166 ± 4 $p > 0,05^{***}$	163 ± 5
ІМТ, кг/м ²	37,1 ± 1,5 $p < 0,05^*$ $p < 0,01^{**}$	29,5 ± 1,7 $p < 0,01^{***}$	21,6 ± 1,8
Окружність талії, см	102,5 ± 12,5 $p < 0,05^*$ $p < 0,01^{**}$	77 ± 4 $p < 0,05^{***}$	63 ± 5
Окружність стегон, см	118 ± 6 $p < 0,05^*$ $p < 0,01^{**}$	100,5 ± 3,5 $p < 0,05^{***}$	86,5 ± 2,5
Індекс ОТ/ОС	0,87 ± 0,04 $p < 0,001^*$ $p < 0,05^{**}$	0,77 ± 0,02 $p > 0,05^{***}$	0,73 ± 0,05

Примітки: * — вірогідність між 1-ю та 2-ю групами; ** — вірогідність між 1-ю і контрольною групами; *** — вірогідність між 2-ю та контрольною групами.

контролю відповідно в 2 та 1,4 раза ($p < 0,001$ і $p < 0,05$). Відсоток $\text{ЗН}_2\text{О}$ зменшувався в обох групах в 1,3 і 1,1 раза ($p < 0,01$ і $p > 0,05$) і мав обернену залежність щодо ЗЖ. Цікавими виявились зміни ММ. Так, при НМТ (2-га група) відмічалась тенденція до її зменшення ($p > 0,05$), а при ожирінні, навпаки, до збільшення ($p < 0,05$), що, очевидно, мало адаптаційний характер. Рівень мінералізації кісткової тканини не мав вірогідної тенденції до наростання в обох групах ($p > 0,05$ і $p > 0,05$). Показник основного обміну був найвищим у пацієнтів 2-ї групи ($p < 0,01$), що могло свідчити про напруженість метаболічних процесів і включення компенсаторних механізмів саме при появі надмірної ваги, а не ожиріння. При цьому ЗЖ, ВЖ та метаболічний вік мали обернену залежність щодо вмісту загальної води, м'язової маси та мінералізації кісткової тканини. Оцінка метаболічного віку в 1-й та 2-й групах виявила, що серед обстежених підлітків він досягав віку зрілої людини (33 ± 8 років і $21,5 \pm 1,5$ року), значно перевищуючи паспортний вік (відповідно в 2 і 1,3 раза; $p < 0,001$, $p < 0,05$). При цьому МВ мав пряму залежність від кількості вісцерального та загального жиру. Оскільки у здорової людини (з нормальною тілобудовою, без надлишку ваги, з добрим гармонійним зовнішнім виглядом, без хронічних захворювань) метаболічний вік збігається з паспортним або менший за нього, особливу увагу пацієнтів при проведенні БІМ звертали саме на метаболічний вік, який при перевищенні паспортного вказує на ризик скорочення тривалості життя.

Враховуючи наявність НМТ і ожиріння, усім пацієнтам після стаціонарного та амбулаторного лікування

з приводу основних захворювань було рекомендовано спостереження за місцем проживання ендокринолога, дієтолога, фізіотерапевта тощо.

Підліткам з ожирінням і надлишковою масою тіла рекомендувалась тривала персоніфікована корекція ХП, підвищення рухової активності, необхідність усвідомлення здорового способу життя, що в подальшому зможуть забезпечити зниження частоти коморбідної патології та її тяжких ускладнень при ожирінні.

Висновки

До факторів ризику розвитку ожиріння відносяться розбалансованість харчової піраміди, порушення рухового режиму, режимів сну й відпочинку, нервові перенапруження, шкідливі звички, обтяжена спадковість. Переважання екстернального типу харчової поведінки при ожирінні, обмежувального — при надлишкової масі та емоціогенного типу у підлітків з фізіологічною масою тіла необхідно враховувати, призначаючи персоніфіковану корекцію способу життя. Найбільш інформативними біоелектричними параметрами біоімпедансометрії були загальний жир, вісцеральний жир і метаболічний вік. Біоімпедансометрію як неінвазивно-предиктивний метод діагностики ожиріння можна рекомендувати для широкого впровадження в педіатричну практику.

Вивчення факторів ризику розвитку ожиріння шляхом порівняльної оцінки способу життя серед підлітків показало, що до факторів ризику розвитку ожиріння відносяться розбалансованість харчової піраміди, по-

Таблиця 3. Біоелектричні параметри БІМ у підлітків з ожирінням і НМТ, $M \pm m$

Показник	1-ша група, ожиріння (n = 42)	2-га група, надлишкова маса тіла (n = 25)	Контроль, здорові діти (n = 15)
Загальний жир, %	35,5 ± 4,5 p < 0,05* p < 0,001**	29 ± 2 p < 0,01***	17,5 ± 2,5
Вісцеральний жир, %	17 ± 2 p < 0,05* p < 0,001**	12 ± 3 p < 0,05***	8,5 ± 1,5
Загальна вода, %	49 ± 2 p < 0,05* p < 0,05**	57 ± 3 p > 0,05***	63 ± 2
М'язова маса, %	32 ± 6 p > 0,05* p > 0,05**	29 ± 1 p < 0,05***	34 ± 1
Рівень мінералізації, кг	2,4 ± 0,4 p > 0,05* p > 0,05**	2,35 ± 1,50 p > 0,05***	2,3 ± 0,2
Основний обмін, ккал/кг/добу	2400 ± 400 p > 0,05* p > 0,05**	2650 ± 250 p < 0,05***	2100 ± 100
Метаболічний вік, роки	33 ± 8 p < 0,01* p < 0,001**	21,5 ± 1,5 p < 0,05***	16 ± 1

Примітки: * — вірогідність між 1-ю та 2-ю групами; ** — вірогідність між 1-ю і контрольною групами; *** — вірогідність між 2-ю та контрольною групами.

рушення рухового режиму, режимів сну і відпочинку, нервові перенапруження, шкідливі звички, обтяжена спадковість. Виявлення вказаних факторів сприятиме профілактиці ожиріння.

Результати анкетування щодо типу харчової поведінки виявили переважання екстернального типу при ожирінні (57,2 %; $p < 0,001$), обмежувального — при надлишкової масі тіла (60 %; $p < 0,001$) та емоціогенного типу у підлітків з фізіологічною масою тіла (40 %; $p < 0,001$). Значно рідше у пацієнтів з ожирінням відмічали обмежувальний тип ХП, а з НМТ — екстернальний тип. Нестабільну ХП виявили в поодиноких обстежених перших двох груп. Тип ХП слід враховувати при персоналізованій корекції способу життя.

Діагностика ожиріння методом біоімпедансометричного аналізу показала, що найінформативнішими серед біоелектричних параметрів виявились загальний жир ($35,5 \pm 4,5$ % і 29 ± 2 % проти $17,5 \pm 2,5$ %; відповідно $p < 0,05$ і $p < 0,001$ проти $p < 0,01$), вісцеральний жир (17 ± 2 % і 12 ± 3 % проти $8,5 \pm 1,5$ %; відповідно $p < 0,05$ і $p < 0,001$ проти $p < 0,05$) і метаболічний вік (33 ± 8 років і $21,5 \pm 1,5$ року проти $17,0 \pm 0,5$ року; відповідно $p < 0,01$ і $p < 0,001$ проти $p < 0,05$). При цьому вказані параметри мали обернену залежність щодо вмісту загальної води, м'язової маси та мінералізації кісткової тканини.

Біоімпедансометрію як неінвазивно-предиктивний метод діагностики вісцерального ожиріння, компонентного складу тіла та метаболічного віку можна рекомендувати для широкого впровадження в педіатричну практику.

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

Список літератури

1. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. *Порушення харчової поведінки при різних фенотипах ожиріння у дітей. Здоров'я дитини.* 2020. 5(15). 316–320. Doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.208476.
2. *Ожирение и избыточный вес. [Интернет]. World Health Organization.* 2020 [цитируется 2 апреля 2020]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Wijnhoven T.M. et al. *WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: body mass index and level of overweight among 6–9-year-old children from school year 2007/2008 to school year 2009–2010. BMC Public Health.* 2014, Aug 7. 14. 806. Doi: 10.1186/1471-2458-14-806.
4. Якубовська І.А. *Особливості порушення харчової поведінки та шляхи її нормалізації у хворих на хронічні захворювання біліарної системи на тлі ожиріння. Здобутки клініч. і експерим. медицини.* 2017. 3. 175–180. Doi: 10.11603/1811-2471.2017.v1.i3.8178.

5. Абсаямова Л.М. *Розлади та порушення харчової поведінки особистості. Проблеми сучасної психології.* 2014. 25. 19–33. Режим доступу: <http://doi.org/10.3226/2227-6246.2014-25.%p>.

6. Lydecker J.A., Grilo C.M. *Children of parents with BED have more eating behavior disturbance than children of parents with obesity or healthy weight. Int. J. Eat. Disord.* 2017. 50(6). 648–656. Doi: 10.1002/eat.22648.

7. Кривоустов М.С. *Морбідне ожиріння як медико-соціальна проблема та шляхи її вирішення. Вісник проблем біології та медицини.* 2018. 11(142). 34–39. Doi: 10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-34-39.

8. Заболотна І.Е., Яценко Л.В. *Ожиріння та надмірна маса тіла в дітей, критерії діагностики та статистика поширеності. Клініч. та профілакт. медицина.* 2019. 2(8). 36–46. Doi: 10.31612/2616-4868.2(8).2019.04.

9. Lan Cheng, Qin Li, Antje Hebestreit et al. *The associations of specific school- and individual-level characteristics with obesity among primary school children in Beijing, China. Public Health Nutrition.* 2020, July. 23. 1838–1845. Doi: <http://doi.org/10.1017/S13688980019004592>.

10. Styne D.M., Arslanian S.A., Connor E.L. et al. *Pediatrics Obesity — Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin Endocrinol Metab.* 2017. 102(3). 709–757. Doi: 10.1210/je.2016-2573.

11. Гурш Я.В., Герасимчик О.А. *Роль и место биоимпедансометрического анализа в оценке состава тела детей и подростков с различной массой тела. Бюллетень сибирской медицины.* 2018. 17(2). 121–132. Режим доступа: <http://usma.ru>2019/10>.

12. Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И., Гайворонский И.Н., Ничипорук Н.Г. *Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы). Вестник СПбГУ. Медицина.* 2017. 4(12). 382–384. Doi: <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2017.406>.

13. Ward L.C. *Segmental bioelectrical impedance analysis: an update. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2012. 5(15). 424–429. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>...

14. Van Strien T., Frijters J.E., Bergers G. et al. *The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained emotional, and external eating behavior. Int. J. Eat. Disord.* 1986. 5. 295–316. Doi: 10.1002/1098-108x(198602)5.

15. Анищенко А.П., Архангельская А.Н., Розогная Е.В., Игнатов Н.Г., Гуревич К.Г. *Сопоставимость антропометрических измерений и результатов биоимпедансного анализа. Вестник новых мед. технологий.* 2016. 1(23). 138–141. Doi: 10.12737/18499.

16. Khalil S., Mohktar M., Idrahim F. *The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of disease. Sensors (Basel).* 2014. 6(14). 10895–10928. Available from: <https://medicine-journal.spbu.ru>...

Отримано/Received 03.06.2021

Рецензовано/Revised 20.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.07.2021 ■

Information about authors

Z.R. Kocherha, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutic Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: zoryanakocherha@gmail.com
 I.S. Nedostup, PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutic Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.
 B.M. Pavlykivska, PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutic Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.
 N.M. Tereshkun, Teacher of the Medical College of the IFNMU, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.
 I.V. Kazymirchuk, Teacher of the Medical College of the IFNMU, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, 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.

Z.R. Kocherha, I.S. Nedostup, B.M. Pavlykivska, N.M. Tereshkun, I.V. Kazimyrchuk
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Risks for obesity development, features of food behavior and bio-impedancemetric parameters in adolescents

Abstract. Background. The problem of obesity in adolescents has gained its medical and social relevance since the incidence of the disease is steadily increasing. The purpose of the study is to improve the effectiveness of early diagnosis and prevention of obesity in adolescents. **Materials and methods.** To study the risk factors for obesity, a comparative assessment of lifestyle among adolescents aged 15–17 years with obesity, overweight and physiological body weight was conducted. In adolescents of the same age with comorbid obesity (basic group), overweight and physiological body weight (two comparison groups), the types of food behavior were determined using the Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ). Bioelectrical indicators of bio-impedancemetric analysis were studied on a Tanita apparatus (Japan). The probability of differences in mean values was determined using Student's t-test. **Results.** It was found that the frequency of imbalance of the food pyramid, movement disorders, sleep and rest, nervous tension, burdened heredity increased significantly among obese adolescents. Obesity was found to dominate by external type of eating behavior

(57.2 %); at the excess weight — restrictive type (60 %); at physiological body weight — emotional type (40 %). Bio-impedancemetry showed that the reliable bioelectrical parameters of obesity were total fat (35.5 ± 4.5 % and 29 ± 2 % vs. 17.5 ± 2.5 %); visceral fat (17 ± 2 % and 12 ± 3 % vs. 8.5 ± 1.5 %); and metabolic age (33 ± 8 and 21.5 ± 1.5 years versus 16 ± 1 years). **Conclusions.** Risk factors for obesity include the imbalance of the food pyramid, movement disorders, sleep and rest, nervous tension, bad habits, burdened heredity. The predominance of external type of eating behavior in obesity, restrictive — in overweight and emotional type in adolescents with physiological body weight should be taken into account when prescribing personalized lifestyle adjustments. The most informative bioelectrical parameters of bio-impedancemetry were total fat, visceral fat, and metabolic age. Bio-impedancemetry as a non-invasive predictive method of diagnosing obesity can be recommended for widespread implementation in pediatric practice. **Keywords:** obesity; adolescents; types of eating behaviour; bio-impedancemetry; metabolic age



COVID-19 у дітей

Резюме. Актуальність. У 2020 році новий людський коронавірус, названий коронавірусом-2 тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), спричинив пандемію, викликавши перебіг захворювання від легких симптомів до тяжких випадків. **Мета:** проаналізувати особливості перебігу коронавірусної хвороби серед дітей віком від 3 до 18 років. **Матеріали та методи.** Проведено аналіз медичних карт 69 дітей віком від 3 до 18 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в Комунальному некомерційному підприємстві Львівської обласної ради «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ» у період із квітня по грудень 2020 року з діагнозом «коронавірусна хвороба». Лабораторні дослідження наявності РНК вірусу SARS-CoV-2 проводили в зразках мазків з носоглотки методом полімеразної ланцюгової реакції в Державній установі «Львівський обласний лабораторний центр МОЗ України». Статистично результати опрацьовували за допомогою програмного забезпечення Excel із пакетів Microsoft Office 2019. **Результати.** Встановлено, що 88,4 % дітей контактували з інфікованими членами родини. Супутні захворювання спостерігались у 17,3 % дітей. Основними проявами коронавірусної хвороби у дітей були: гарячка $> 38^{\circ}\text{C}$ — 52,2 % дітей, $< 38^{\circ}\text{C}$ — 39,1 %, біль у горлі — 14,5 %, нежить — 13 %, втрата нюху та смаку — 8,7 %, кашель — 24,6 %, біль у животі та діарея — 10,1 %, загальна слабкість — 52,2 %. При лабораторному обстеженні лейкоцитоз спостерігався у 5,9 % дітей, лейкопенія — у 53,6 %. У 36,2 % дітей виявилася пневмонія. У 2 дітей діагностовано ускладнення у вигляді синдрому мультизальної системної відповіді, що мав тяжкий, загрозливий для життя перебіг. У період з 14-го по 48-й день після перенесеного COVID-19 цей синдром був діагностований ще у 10 дітей. **Висновки.** Діти, незалежно від віку, є чутливими до коронавірусу та не були першоджерелом SARS-CoV-2 у сім'ї. Клінічний перебіг захворювання проявлявся у більшості випадків гарячкою та загальною слабкістю. Пневмонія спостерігалася у 36,2 % дітей, тяжкі ускладнення у вигляді мультисистемного запального синдрому діагностовано у 2 дітей на фоні гострого перебігу хвороби та у 10 дітей цей синдром виник протягом 48 днів після перенесеного COVID-19.

Ключові слова: коронавірусна хвороба; діти

Вступ

Коронавірусна хвороба (COVID-19) — це хвороба, спричинена тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусу-2 (SARS-CoV-2). Цей вірус швидко поширюється по всьому світу та є безпрецедентною глобальною проблемою охорони здоров'я.

Простежується залежність тяжкості перебігу COVID-19 від віку: тяжкість, потреба в госпіталізації та смертність стрімко зростають з віком, а тяжкий перебіг захворювання та смерть відносно рідкісні у дітей та молодих людей. У всьому світі випадків COVID-19 у дітей зареєстровано менше, ніж у дорослих [1–3]. Великі епідеміологічні дослідження показують, що діти становлять

лише 1–2 % усіх випадків коронавірусної хвороби [4–6], також діти рідше заражаються після контакту з позитивною на SARS-CoV-2 людиною. Відзначено, що передача в школах від дітей іншим дітям або дорослим була рідкісним явищем [7, 8].

Крім того, перебіг захворювання у більшості дітей, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, є безсимптомним або має легку форму, найчастіше це лихоманка, кашель, фарингіт, шлунково-кишкові симптоми та зміни нюху або смаку. Однак ця модель різко відрізняється від такої при зараженні більшістю інших респіраторних вірусів (наприклад, респіраторно-синцитіальним вірусом, вірусами парагрипу або грипу), для яких поширеність та

тяжкість перебігу серед дітей значно вищі [9]. На сьогодні залишається невизначеною різниця в клінічних особливостях перебігу коронавірусної інфекції порівняно з іншими респіраторними інфекціями та є незрозумілим, чи пов'язано це з віком або з іншими факторами, які захищають молодші вікові групи.

У сучасній літературі виділено деякі фактори, що пропонують пояснення різниці в тяжкості перебігу COVID-19 у дітей та дорослих. Вони включають такі, що ставлять дорослих у групу підвищеного ризику, та ті, що захищають дітей. До перших належать: вікове збільшення ураження ендотелію та зміни функції згортання крові; більш висока щільність, підвищена спорідненість і різний розподіл рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту 2 та трансмембранної серинової протеази 2; наявні попередні антитіла до коронавірусу та Т-клітини; більша поширеність супутніх захворювань, пов'язаних з тяжким COVID-19, та нижчий рівень вітаміну D. До факторів, які можуть захистити дітей, належать: різниця у вродженому та адаптивному імунитеті; частіші повторні та одночасні інфекції; наявний імунитет до коронавірусів; відмінності мікробіоти; більш високий рівень мелатоніну; захисні нецільові ефекти живих вакцин і менша інтенсивність впливу SARS-CoV-2 [1, 2, 4].

Мета дослідження: проаналізувати особливості перебігу коронавірусної хвороби серед дітей віком від 3 до 18 років.

Матеріали та методи

Проведено аналіз медичних карт 69 дітей віком від 3 до 18 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в Комунальному некомерційному підприємстві Львівської обласної ради «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ» (КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ») у період із квітня по грудень 2020 року з діагнозом «коронавірусна хвороба». З урахуванням особливостей перебігу цієї хвороби залежно від віку всі діти були розподілені на три групи: дошкільний вік (3–6 років) — 15 (21,7 %), молодший шкільний вік (7–11 років) — 23 (33,4 %); старший шкільний вік (12–18 років) — 31 (44,9 %). Серед 69 дітей при гендерному розподілі хлопчиків було 31 (44,9 %), дівчаток — 38 (55,1 %).

Лабораторні дослідження наявності РНК вірусу SARS-CoV-2 проводили в зразках мазків із носоглотки методом полімеразної ланцюгової реакції у Державній установі «Львівський обласний лабораторний центр МОЗ України». Лабораторні дослідження крові та сечі проводилися на базі лабораторії КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ».

Статистично результати опрацьовували за допомогою програмного забезпечення Excel із пакетів Microsoft Office 2019. Кількісні ознаки наведені як ($M \pm m$) (середнє арифметичне $\pm$ стандартна похибка середнього арифметичного).

Відповідно до вимог з біоетики «Про проведення лабораторних досліджень біологічного матеріалу» від батьків отримана письмова згода на обстеження їхніх дітей.

Результати

Під час аналізу медичних карт встановлено, що 61/69 (88,4 %) дитина контактувала з інфікованими членами

родини, в яких була підтверджена наявність коронавірусної інфекції, а отже, діти не були першоджерелом SARS-CoV-2 у сім'ї; у 8/69 (11,6 %) дітей наявність контакту невідома або заперечена.

У першу добу захворювання було госпіталізовано 13/69 (18,8 %) дітей; серед 56/69 (81,2 %) дітей, госпіталізованих на другу добу та більше, амбулаторне лікування отримували 47/56 (83,9 %) дітей. На догоспітальному етапі діти переважно отримували жарознижуючі препарати, противірусну та антибактеріальну терапію, що не призводила до покращення загального стану.

Була ретельно вивчена та проаналізована клінічна картина дітей з коронавірусною хворобою. Перебіг захворювання був поліморфним, проте у більшості дітей спостерігалися такі симптоми: гарячка $> 38^\circ\text{C}$ — у 36/69 (52,2 %) дітей, $< 38^\circ\text{C}$ — у 27/69 (39,1 %) дітей, у 6/69 (8,7 %) дітей температура тіла була в межах норми. Біль у горлі був наявний у 10/69 (14,5 %) дітей, нежить — у 9/69 (13 %); такий специфічний симптом, як втрата нюху та смаку, спостерігався у 6/69 (8,7 %) дітей та лише в групі дітей віком від 12 до 18 років; кашель — у 17/69 (24,6 %); біль у животі та діарея — у 7/69 (10,1 %); 36/69 (52,2 %) дітей скаржилися на загальну слабкість та головний біль.

Супутні захворювання спостерігалися у 12/69 (17,3 %) дітей. У двох дітей коронавірусна хвороба мала перебіг на фоні гострого лімфобластного лейкозу; в одному випадку була діагнована пневмонія, що супроводжувалася субфебрильною гарячкою та кашлем, а в іншому — без будь-яких клінічних проявів. Крім того, у двох дітей із бронхіальною астмою та у двох з ожирінням II ступеня також була діагнована пневмонія. Двоє дітей мали супутній цукровий діабет, причому в однієї дитини COVID-19 був безсимптомний, а в іншій проявлявся фебрильною гарячкою та загальною слабкістю. При лабораторному обстеженні дітей були зроблені спостереження, наведені в табл. 1.

Лейкоцитоз спостерігався у 4/69 (5,9 %) дітей, лейкопенія — у 37/69 (53,6 %), рівень лейкоцитів був у межах норми в 28/69 (40,5 %) дітей.

Знижений рівень гемоглобіну виявився у 8/69 (11,6 %) дітей, його середній рівень становив $91,0 \pm 18,2$ г/л; рівень гемоглобіну в межах вікової норми визначено у 61/69 (88,4 %) дитини ($130,7 \pm 11,2$ г/л). Рівень тромбоцитів у дітей досліджуваної групи знаходився в межах вікової норми ($266,5 \pm 82,1 \cdot 10^9/\text{л}$). Рівень С-реактивного білка як біомаркера запалення був підвищений у 17/69 (24,6 %) дітей і становив $22,5 \pm 21,7$ мг/л.

Оцінюючи функціональний стан печінки на момент захворювання шляхом визначення рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), ми встановили, що підвищення рівня АлАТ спостерігалось у 5/69 (7,2 %) дітей ($99,6 \pm 81,1$ Од/л), середній рівень цього показника в межах норми становив $19,01 \pm 7,30$ Од/л; відповідно підвищення рівня АсАТ спостерігалось у 9/69 (13 %) дітей та становило $49,8 \pm 8,8$ Од/л, середній рівень цього показника в межах норми був $21,5 \pm 7,5$ Од/л. Оцінка функціонального стану нирок проводилася шляхом визначення рівня креатиніну та загального аналізу сечі. Рівень такого показника знаходився у межах вікової норми в групах дітей віком

Таблиця 1. Лабораторна характеристика COVID-19 у дітей

Рівень показника	3–6 років (n = 15)			7–11 років (n = 23)			12–18 років (n = 31)		
	M ± m	n	%	M ± m	n	%	M ± m	n	%
Норма лейкоцитів (5,5–12,0 · 10 ⁹ /л)	7,04 ± 1,60	7	46,7	7,87 ± 1,40	9	9,2	7,23 ± 2,10	12	38,7
Лейкоцитоз (> 12,0 · 10 ⁹ /л)	16,53 ± 0,00	1	6,6	13,26 ± 0,00	1	4,3	12,7 ± 0,2	2	6,4
Лейкопенія (< 5,5 · 10 ⁹ /л)	3,54 ± 1,10	7	46,7	4,03 ± 1,20	13	6,5	3,91 ± 0,60	17	54,8

від 3 до 11 років — 47,0 ± 6,7 мкмоль/л, у групі дітей 12–18 років — 62,0 ± 8,5 мкмоль/л. Змін у загальному аналізі сечі дітей виявлено не було.

Пневмонія спостерігалась у 25/69 (36,2 %) дітей, що було підтверджено шляхом проведення рентгенографії органів грудної клітки, при цьому рівень насичення крові киснем (SpO₂) на рівні 92–95 % був у 5/25 (20 %) дітей і не потребував кисневої терапії; у 20/25 (80 %) дітей SpO₂ був на рівні 96–99 %. В однієї дитини спостерігалось ускладнення у вигляді серозного менінгіту.

Також слід згадати про нове тяжке захворювання у педіатричній популяції, описане в сучасній медичній літературі та асоційоване з SARS-CoV-2, що дістало назву «педіатричний мультисистемний запальний синдром», або «мультисистемний запальний синдром у дітей» (Multisystem Inflammatory Syndrome, MIS-C) [10]. Це захворювання характеризується різними фенотипами: хвороба Кавасакі (повна чи неповна форма), тривала лихоманка з ознаками запалення, синдром токсичного шоку [11]. Дві дівчинки віком 3,3 та 3,9 року з досліджуваної групи дітей мали прояви MIS-C на фоні гострого захворювання, спричиненого вірусом SARS-CoV-2. У них спостерігалися симптоми ураження з боку практично всіх органів та систем. Загальний стан дітей був тяжкий, в однієї дівчинки навіть загрозливий для життя. У цієї дитини спостерігалися: двобічна полісегментарна пневмонія, дихальна недостатність III ст., поліорганна недостатність, серцево-судинна недостатність II ст., сепсис, гіпоксичне ураження центральної нервової системи, тубулоінтерстиціальний нефрит, псевдомембранозний коліт. Дитина впродовж 29 днів була підключена до апарата штучної вентиляції легень, однак покращити її стан вдалося тільки після приєднання до апарата екстракорпоральної мембранної оксигенації.

Встановлено також, що MIS-C виникав у дітей не тільки на фоні гострого захворювання, але і після перенесеної коронавірусної хвороби: у 2 дітей через 14–20 днів, у 6 дітей через 30–40 днів та ще у 2 через 41–48 днів. Ці діти перебували на стаціонарному лікуванні в КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ».

Обговорення

Встановлено, що діти різних вікових груп мають високу ймовірність розвитку COVID-19 через передачу в сім'ї, якщо у члена родини позитивний результат тесту на SARS-CoV-2, тоді як практично немає інформації про зараження від дітей, і це дозволяє припустити, що роль дітей у передачі коронавірусної інфекції залишається незрозумілою або малоімовірною, що збігається з результатами метааналізу, проведеного M. U. Bhuiyan et al. [12].

У багатьох випадках інфекція COVID-19 у дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні, класифікована як захворювання середнього ступеня тяжкості (що потребує госпіталізації), проте насправді була легким захворюванням, оскільки здебільшого госпіталізація пов'язана з вимогою ізоляції та лікарського спостереження, особливо дітей із супутніми захворюваннями, а не обов'язково через тяжкість захворювання і клінічного стану дитини. Крім того, на початку пандемії складно було прогнозувати перебіг і розвиток ускладнень, які могла спричинити коронавірусна хвороба, особливо серед дитячого населення.

Нині аналіз літературних даних свідчить про те, що у світі більшість лабораторно підтверджених випадків SARS-CoV-2 у дітей викликає легкі та помірні симптоми, а тяжкий перебіг вважається рідкістю [13–15]. Проте тяжкі ускладнення MIS-C, пов'язані з новим вірусом SARS-CoV-2, трапляються у дітей і були зареєстровані в педіатричній популяції США, Сполученого Королівства, Італії [16–18]. Ми також спостерігали тяжкий перебіг цього синдрому в дітей нашої досліджуваної групи.

Висновки

1. Діти, незалежно від віку, є сприйнятливими до коронавірусної хвороби та у 88,4 % випадків не були першоджерелом SARS-CoV-2 у сім'ї, а захворіли на коронавірусну хворобу після контакту з хворими родичами. Не встановлено вірогідної гендерної відмінності у чутливості до вірусу.

2. Клінічний перебіг захворювання в більшості дітей був легким і проявлявся фебрильною гарячкою та загальною слабкістю.

3. Пневмонія спостерігалась у 36,2 % дітей з коронавірусною хворобою.

4. Тяжке ускладнення коронавірусної хвороби у вигляді мультисистемного запального синдрому спостерігалось у двох дітей на фоні гострого перебігу хвороби та у 10 дітей цей синдром виник до 48 днів після перенесеного COVID-19.

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

Список літератури

1. Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 1665. doi/pdf/10.1056/NEJMc2005073.
2. Parri N., Lenge M., Buonsenso D. et al. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N. Engl. J. Med.* 2020. 383. 187–190. doi: 10.1056/NEJMc2007617.
3. Shen K., Yang Y., Wang T., Zhao D., Jiang Y., Jin R. et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children:

experts consensus statement. *World J. Pediatr.* 2020. 16(3). 223-231. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7.

4. Zimmermann P., Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch. Dis. Child.* 2021. 06. 429-439. doi: 10.1136/archdischild-2020-320338.

5. Castagnoli R., Votto M., Licari A. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents. *JAMA Pediatr.* 2020. 174(9). 882-889. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467.

6. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020. 109(6). 1088-1095. doi: 10.1111/apa.15270.

7. Milani G.P., Bottino I., Rocchi A. et al. Frequency of children vs adults carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 asymptotically. *JAMA Pediatr.* 2021. 175(2). 193-194. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.3595.

8. Ladhani S. SARS-CoV-2 infection and transmission in primary schools in England in June-December, 2020 (sKIDs): an active, prospective surveillance study. *Lancet.* 2021. 5(6). 417-427. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00061-4.

9. Tregoning J.S., Schwarze Jürgen, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010. 23. 74-98. doi: 10.1128/CMR.00032-09.

10. Guidance — paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS). In: RCPCH Royal College of Paediatrics and Child Health <https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance>. Accessed 5 Jul 2020.

11. Hennon T.R., Penque M.D., Abdul-Aziz R., Alibrahim O.S., McGreevy M.B., Prout A.J., Schaefer B.A. et al. COVID-19 associated multi-

system inflammatory syndrome in children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog. Pediatr. Cardiol.* 2020. 57. 101232. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2020.101232>.

12. Bhuiyan M.U., Stiboy E., Hassan Z., Chan M., Islam I., Haider N. et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2021. 39(4). 667-677. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.11.078.

13. Lee P.-I., Hu Y.-L., Chen P.-Y., Huang Y.-C., Hsueh P.-R. Are children less susceptible to COVID-19? *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020. 53(3). 371-372. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011.

14. Dong Y., Xi Mo, Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiology characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 Coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020. 145(6). doi: 10.1542/peds.2020-0702.

15. Márquez-Aguirre M.P., Gutiérrez-Hernández A., Lizárraga-López S.L., Muñoz-Ramírez C.M., Ventura-Gómez S.T., Zárate-Castañón P.M.S. Clinical spectrum of COVID-19 in the pediatric patient. *Acta Pediatr. Mex.* 2020. 41(S1). 67-71. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467.

16. Viner R.M., Whitaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England).* 2020. 395(10239). 1741-1743. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6.

17. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England).* 2020. 395(10229). 1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

18. Wang W., Gong F., Zhu W., Fu S., Zhang Q. Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease: more common than we thought? *Semin Arthritis Rheum.* 2015. 44(4). 405-410. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.07.007.

Отримано/Received 22.06.2021

Рецензовано/Revised 05.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 18.07.2021 ■

Information about authors

Nelya Kosmyrina, PhD, Assistant at the Department of Propaedeutic Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nskosmyrina@ukr.net; phone +38(096)388 75 08; <https://orcid.org/0000-0003-0422-7002>

Iryna Avramenko, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutic Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: isavulaavramenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7812-6602>

Olena Lychkovska, MD, PhD, Professor at the Department of Propaedeutic Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: olychkovska@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8789-6310>

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.

N.S. Kosmyrina, I.Yu. Avramenko, O.L. Lychkovska

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

COVID-19 in children

Abstract. Background. In 2020, a new human coronavirus, called severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), became a pandemic, causing the disease course from mild symptoms to severe cases. In this article we analyze the features of the course of coronavirus disease among children from 3 to 18 years. **Materials and methods.** Medical records of 69 pediatric inpatients aged 3 to 18 years were analysed. They were hospitalized in the Lviv Regional Children's Clinical Hospital "OHMATDYT" from April to December 2020 with a diagnosis of coronavirus disease. Laboratory tests for the presence of SARS-CoV-2 RNA were performed in samples of nasopharyngeal swabs by polymerase chain reaction at the Lviv Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine. The results were processed statistically using Excel software from Microsoft Office 2019 packages. **Results.** It was found that 88.4 % of children came into contact with infected family members. The presence of comorbidities was observed in 17.3 % of patients. The main manifestations of coronavirus disease in children were: fever

> 38 °C — 52.2 %, < 38 °C — 39.1 %, sore throat — 14.5 %, runny nose — 13 %, loss of smell and taste — 8.7 %, cough — 24.6 %, abdominal pain and diarrhea — 10.1 %, general weakness — 52.2 %. Laboratory examination showed leukocytosis in 5.9 % of children, leukopenia in 53.6 %. Pneumonia was observed in 36.2 % of cases. Two patients had complications in the form of systemic inflammatory response syndrome, which had a severe, life-threatening course. In the period from 14 to 48 days after COVID-19, this syndrome was diagnosed in 10 children. **Conclusions.** Children, regardless of age, are susceptible to coronavirus and have not been the primary source of SARS-CoV-2 in the family. The clinical course of the disease was manifested in most cases by fever and general weakness. Pneumonia was observed in 36.2 % of patients, severe complications in the form of systemic inflammatory response syndrome was detected in 2 children on the background of the acute course of the disease and in 10 children this syndrome occurred within 48 days after COVID-19.

Keywords: coronavirus disease; children



Синдром післяопераційної ажитації у дітей раннього віку з перинатальними ураженнями центральної нервової системи

Резюме. Одним із ускладнень післяопераційного періоду у дітей є післянаркозна ажитація — виражене емоційне та неконтрольоване занепокоєння, сплутаність свідомості, відчуття тривоги та страху, неадекватна поведінка, дратівливість, невтішний плач, агресивне й негативне ставлення до батьків і медперсоналу. Післяопераційна ажитація дуже важлива для лікарів і лікарень, вона пов'язана з ризиком заподіяння шкоди пацієнтові, більш тривалого перебування в палаті після анестезії і збільшення періоду післяопераційного відновлення. Частота післяопераційної ажитації варіює залежно від вікової групи. Найчастіше ажитація відбувається у дітей раннього віку. Є відомості про те, що ажитація може бути обумовлена також і незрілістю розвитку центральної нервової системи (ЦНС) та наслідком патологічних станів ЦНС (астено-невротичний синдром, енцефалопатія, синдром гіперактивності, перинатальні постгіпоксичні й органічні ураження головного мозку, недоношеність в анамнезі, епілепсія, затримка психофізичного та мовленнєвого розвитку тощо). Саме тому метою нашого дослідження було вивчення закономірностей клінічних проявів синдрому післяопераційної ажитації у дітей з перинатальними ураженнями ЦНС. Робота проведена на підставі аналізу післяопераційного періоду 109 дітей раннього віку: 59 дітей з набутою формою гідроцефалії, яким проводилося вентрикулоперитонеальне шунтування, та 50 дітей без неврологічних порушень, яким виконувалися реконструктивні операції. Залежно від виду анестезіологічного забезпечення кожна група була розподілена на дві підгрупи: діти, яким проводилася інгаляційна анестезія, з використанням севофлурану, та діти, яким проводилася тотальна внутрішньовенна анестезія з використанням пропофолу. У післяопераційному періоді поведінку дітей оцінювали за Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale протягом 30 хвилин після закінчення анестезії. Критерієм розвитку ажитації вважали наявність збудження у дитини з оцінкою ≥ 10 балів. Дослідження показало, що діти раннього віку з перинатальними ураженнями ЦНС та діти, в яких анестезіологічне забезпечення проводилося з використанням севофлурану, найбільш уразливі до розвитку синдрому ажитації. Ажитація у таких дітей більш виражена та триваліша. Такі випадки потребують прогнозування, виявлення та активного спостереження.

Ключові слова: ажитація, гідроцефалія, діти, анестезія

Вступ

Одним із ускладнень післяопераційного періоду у дітей є післянаркозна збудження — виражене емоційне та неконтрольоване занепокоєння, сплутаність свідомості, відчуття тривоги та страху, неадекватна поведінка, нездатність до співпраці, дратівливість, невтішний плач, агресивне та негативне ставлення

до батьків і медперсоналу [1]. Ці ознаки характеризують так званий синдром післяопераційної ажитації. Ажитація та делірій були вперше описані Екенхоффом і його колегами в 1960-х роках і визначалися в педіатричній анестезії як порушення обізнаності або уваги дитини до свого оточення з дезорієнтацією і перцептивними змінами, включаючи гіперчутливість

до стимулів і гіперактивну рухову поведінку в період відразу після наркозу [2]. Іншими авторами ажитация була описана як клінічний стан під час виходу із загальної анестезії, при якому пацієнти не сплять, але мають змінений психічний стан, що проявляється в дезорієнтації, невтішності, замішанні й агресивній або шкідливій фізичній поведінці. Такі пацієнти не впізнають членів сім'ї, демонструють нецільову поведінку і не реагують належним чином на зовнішні подразники. Цей стан зазвичай може тривати 15–30 хвилин після пробудження і минає або самостійно, або після застосування препаратів бензодіазепінового ряду. Післяопераційна ажитация дуже важлива для лікарів і лікарень, вона пов'язана з ризиком заподіяння шкоди пацієнтові, більш тривалого перебування в палаті після анестезії і збільшення періоду післяопераційного відновлення [3]. Частота післяопераційної ажитации варіює залежно від вікової групи. Найчастіше ажитация відбувається у дітей віком 2–6 років.

Серед можливих чинників ризику ажитации виділяють такі: швидкий вихід з наркозу, використання інгаляційних анестетиків короткої дії, післяопераційний біль, тяжкість операції, вік, передопераційна тривога, відхилення у розвитку, дитячий темперамент [4]. Наприклад, при проведенні інгаляційної анестезії севофлураном, що є найбільш оптимальним видом анестезії для дитячого віку, частота ажитации у дітей широко варіює від 6 до 80 % випадків і низка авторів пов'язують це зі швидким пробудженням після наркозу в незнайомій обстановці, а застосування методу повільного зниження концентрації севофлурану у дихальній суміші для пролонгації пробудження не завжди сприяє зниженню частоти ажитации [5]. Деякі автори вважають, що ажитация, яка виникає після загальної анестезії севофлураном, може бути пов'язана з недостатнім рівнем анальгезії [6]. Водночас є дослідження, де показано, що післяопераційний біль не може бути єдиною причиною ажитации. При проведенні наркозу севофлураном під час виконання магнітно-резонансної томографії (МРТ) випадки ажитации трапляються не набагато рідше, хоча больовий фактор при цьому дослідженні відсутній [7].

Є відомості про те, що ажитация може бути обумовлена також і незрілістю розвитку центральної нервової системи (ЦНС) у ранньому віці, що проявляється як розлади вегетативної нервової системи, психологічна незрілість та недосконалість адаптації до оточуючого середовища, як наслідок патологічних станів ЦНС (астеноневротичний синдром, енцефалопатія, синдром гіперактивності, перинатальні постгіпоксичні й органічні ураження головного мозку, недоношеність в анамнезі, епілепсія, затримка психофізичного і мовленнєвого розвитку та ін.) [8]. Окрім відомих чинників ризику, ажитация, як і раніше, залишається непередбачуваною за частотою і мірою тяжкості та може застати анестезіолога зненацька. Зростаюче занепокоєння й інтерес до післяопераційного делірію виникли у педіатричній практиці з переходом на інгаляційні анестетики короткої дії та через передбачувану частоту ажитации, пов'язану з їх використанням.

Загальними інструментами для виявлення ажитации є Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale (PAED) та шкала седації Річмонда (LOC-RASS) [9]. PAED — це простий інструмент без апіорних критеріїв включення, який вимірює поведінкові характеристики, що відображають порушення свідомості, неувважність, емоційні та когнітивні зміни, психомоторні порушення. Це п'ятибальна шкала з чіткими прив'язками. Бали від 0 до 6 означають, що подальша оцінка не потрібна. Оцінка 7–9 балів указує на те, що пацієнт може бути субсиндромальним, і оцінку слід повторити через 30–60 хвилин. Оцінка ≥ 10 балів відповідає ажитации. PAED має високу чутливість (81 %) та специфічність (91 %). RASS — це 10-бальна оціночна шкала з чотирма рівнями збудження. Оцінки прив'язані до відповідей пацієнта на словесну, а потім на фізичну стимуляцію. RASS застосовують у старших дітей, тоді як PAED було валідовано тільки для дітей віком від 18 місяців до 6 років [10].

Хоча більшість симптомів післяопераційної ажитации зникають без втручання, але прогресування клінічного синдрому може створити невтішне середовище як для батьків, так і для дитини. Внаслідок високої захворюваності у дітей, особливо при загальному застосуванні севофлурану для індукції загальної анестезії, слід робити спроби введення ліків, які, як було показано, допомагають запобігти ажитации. На деякі фактори слід зважати при виборі відповідної фармакотерапії (післяопераційна нудота та блювання, використання анальгетиків для купірування болю, оцінка PAED, тривалість перебування в передопераційній та палаті післянаркозного спостереження, час екстубації), як і на ті, що впливають на прояв післяопераційної ажитации.

Одним із підходів профілактики ажитации є використання тотальної внутрішньовенної анестезії (ТВВА) [11]. При порівнянні внутрішньовенної індукції та підтримання пропофолом з інгаляційною індукцією й підтримкою севофлураном у педіатричних пацієнтів, які перенесли операцію косоокості, спостерігалася менша частота ажитации. Застосування ТВВА також було пов'язано з меншим післяопераційним болем. У дослідженні, проведеному Ozlem Kocaturk та Sultan Keles [12], використання ТВВА з пропофолом проти севофлуранової анестезії у педіатричних пацієнтів, які проходили стоматологічні процедури, частота ажитации та післяопераційного болю була вищою після анестезії севофлураном, із вищим рівнем задоволеності батьків у групі ТВВА. Отже, у педіатричних пацієнтів з високим ризиком розвитку ажитации та збудження слід настійно розглянути питання зменшення використання легких анестетиків та сприяння застосуванню ТВВА. Для профілактики і лікування ажитации використовувалася безліч інших препаратів, про багатьох з яких повідомлялося в опублікованих дослідженнях [13]. На додаток до фармакологічних підходів до лікування та профілактики післяопераційної ажитации у дітей було розроблено кілька нефармакологічних стратегій, що допомагають зменшити частоту ажитации [14]. Такі методики, як зниження тривожнос-

ті, відеомодельовання і навчання, додавання батьків, відсутність надмірних завірянь, коучинг і дія, що виконується в залі очікування та при індукції, показали зниження частоти ажитації [15]. Запобіжне навчання і підготовка можуть мати деяку цінність за допомогою інформаційних листівок для батьків, короткометражних фільмів та інтерактивних ігор для зниження делірію. Зниження передопераційної тривожності батьків і дітей впливає на ажитацію, і тому методи її модуляції доцільні у спробах понизити частоту післяопераційної ажитації.

Мета дослідження: вивчення закономірностей клінічних проявів синдрому післяопераційної ажитації у дітей з пренатальними ураженнями ЦНС.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 109 дітей віком $2,0 \pm 1,4$ року: 59 дітей з набутою формою гідроцефалії, яким проводилося вентрикулоперитонеальне шунтування, та 50 дітей без неврологічних порушень (група контролю), яким здійснювалися реконструктивні операції на базі КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР» за 2018–2020 роки (табл. 1). Залежно від виду анестезіологічного забезпечення кожна група була розподілена на дві підгрупи (А, Б). Таким чином, остаточний розподіл дітей по групах та підгрупах мав такий вигляд:

— 1-ша група хворих ($n = 59$) — діти з набутою формою гідроцефалії, яким застосовувалося вентрикулоперитонеальне шунтування: підгрупа 1А ($n = 34$) — діти, яким проводилася інгаляційна анестезія з використанням севофлурану; підгрупа 1Б ($n = 25$) — діти, яким здійснювалася тотальна внутрішньовенна анестезія з використанням пропофолу.

— 2-га група хворих ($n = 50$) — діти без неврологічних порушень, яким виконувалися реконструктивні операції: підгрупа 2А ($n = 25$) — діти, яким проводилася інгаляційна анестезія з використанням севофлурану; підгрупа 2Б ($n = 25$) — діти, яким застосовувалася тотальна внутрішньовенна анестезія з використанням пропофолу.

Премедикація складалася з внутрішньовенного введення атропіну $0,01\text{--}0,015$ мг/кг і дексаметазону $0,15$ мг/кг. Пропофол в нашому дослідженні використовувався у стандартній дозі (індукція $3\text{--}5$ мг/кг з подальшою інфузією $8\text{--}12$ мг/кг/год). Інгаляційна анестезія севофлураном проводилася за методикою low flow anesthesia [16]. Індукція починалася з концентрації $1,5$ мінімальної альвеолярної концентрації (МАК)

з подальшим переходом на низький потік киснево-повітряної суміші $1,0$ л/хв (FiO_2 — $40\text{--}50\%$) і вмістом анестетика $0,6\text{--}0,8$ МАК. Тривалість оперативного втручання в середньому становила $56,00 \pm 10,72$ хв та вірогідно не відрізнялася між групами. В усіх групах штучна вентиляція легень проводилася в режимі нормовентиляції з підтримкою EtCO_2 в межах $34\text{--}38$ мм рт.ст. Мінімізація больового фактора як можливої причини ажитації проводилася введенням парацетамолу у вікових дозуваннях за 15 хвилин до кінця операції.

Інтраопераційно здійснювався безперервний контроль життєво важливих функцій пацієнта (сistolічного артеріального тиску, діастолічного артеріального тиску, середнього артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, регіонарної сатурації, рівня вуглекислого газу на видиху (FiCO_2) і вдиху (EtCO_2), концентрації севофлурану на вдиху (Fisev) і видиху (Etsev) за допомогою монітора «ЮТАС-300»). У післяопераційному періоді поведінку дітей оцінювали за шкалою PAED протягом 30 хвилин після закінчення анестезії. Критерієм розвитку ажитації вважали наявність збудження у дитини з оцінкою за шкалою PAED ≥ 10 балів [10].

Статистична обробка даних була проведена з використанням пакетів прикладних програм Statistica® 10.0 (StatSoft Inc., license no. STA999K347156-W). Статистичні дані наведено у вигляді середнього значення ($M \pm SD$) для покращення сприйняття. Однак відмінність кількісних значень у групах, де розподіл показників відрізнявся від нормального, визначалася з використанням непараметричних критеріїв Манна — Уїтні (для двох груп) і Краскела — Уолліса (для трьох і більше груп).

Результати та обговорення

При аналізі раннього післяопераційного періоду у дітей з перинатальними ураженнями ЦНС було виявлено, що синдром післяопераційної ажитації виникав у 31 дитини ($52,5\%$) тривалістю від 3 до 60 хвилин. Серед них у 5 дітей збудження тривало понад 30 хв, що потребувало додаткової аналгезії та санації бензодіазепінами. У свою чергу, при аналізі групи контролю ажитацію спостерігали у 12 випадках (24%) (табл. 2). Клінічні прояви ажитації у цій групі відрізнялися м'якістю і значно меншою тривалістю. Слід відзначити, що в обох групах у більшості дітей з розвитком ажитації підготовка до операції супроводжувалася руховим занепокоєнням, плачем, труднощами психологічного контакту з лікарем-анестезіологом.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів ($M \pm SD$)

Антропологічні дані	Діти з гідроцефалією	Неврологічно здорові діти
Хлопчики/дівчатка (n)	29/30	32/18
Вік (роки)	$2,0 \pm 1,4$	$2,2 \pm 0,8$
Маса тіла (кг)	$12,7 \pm 6,2$	$13,4 \pm 5,4$
Зріст (см)	$81,9 \pm 17,3$	$90,3 \pm 13,8$

Збільшення частоти ажитації у дітей з гідроцефалією, скоріше за все, пов'язано з наявністю внутрішньочерепної гіпертензії та циркуляторної гіпоксії мозку від здавлення, що призводить до порушення кірково-підкірково-стовбурових відношень, та розвитком різних неврологічних симптомів, серед яких провідними є синдром рухових розладів та гіперзбудливість [17]. Сьогодні у сучасній літературі, на жаль, є небагато відомостей про вплив патологічних станів ЦНС на частоту і клінічні прояви ажитації у дітей після наркозу.

Севофлуран має низьку розчинність в газах крові, тому відновлення після анестезії відбувається швидко. Однак є повідомлення про те, що севофлуран має більш високу частоту виникнення ажитації порівняно з внутрішньовенними анестетиками [5, 6]. У нашому дослідженні при аналізі впливу виду анестезіологічного забезпечення у неврологічно здорових дітей також була виявлена вірогідно вища частота виникнення ажитації в групі дітей, де використовувався севофлуран (36 %), порівняно з дітьми, яким застосовувався пропофол (12 %). Що стосується дітей з гідроцефалією, то ми не відзначили зростання частоти ажитації за шкалою PAED при використанні севофлурану (52,9 % та 52 % відповідно; $p < 0,05$), але ажитація була більш тривала та клінічно більш виражена, що в деяких випадках потребувало використання додаткової седатії (табл. 3).

I.T. Cohen et al. [18] припустили, що причиною виникнення збудження у пацієнтів, які перенесли анестезію севофлураном, було те, що різниця у швидкості відновлення всередині нервової системи збільшує чутливість до стимуляції з навколишнього середовища, створюючи стан функціональної дисоціації. Інша теорія полягає в тому, що виникнення збудження відбувається через зміни відношень гамма-аміномасляної кислоти та рецепторів у центральній нервовій системі, а в моделі P. Sachdev та J. Kruk механізм збудження по-

яснюється зниженням гальмуючих сигналів від чорної субстанції, а також нездатністю пригнічувати таламокортикальні нейрони і нейрони стовбура мозку через розлади нервової системи [19].

Пропофол — це внутрішньовенний анестетик зі швидким виведенням через нирки, зі швидким часом відновлення після загальної анестезії, коли концентрація в крові знижується менше 50 %. Однак на відміну від севофлурану пропофол не викликає високого збудження у педіатричних пацієнтів. Вважається, що це є результатом плавного пробудження, збереження седативного ефекту на ранніх стадіях та виникнення ейфорії, викликаной препаратом. Також порівняно з інгаляційними анестетиками пропофол рідше викликає нудоту і блювоту [20]. Отже, частота виникнення ажитації у дітей була нижче в групі з використанням пропофолу, ніж у групі, яка отримувала севофлуран.

Висновки

Післяопераційна ажитація є частим ускладненням у дітей протягом періопераційного періоду. Порівняно висока частота післяопераційної ажитації серед педіатричної популяції пацієнтів сприяє збільшенню захворюваності та періопераційним витратам. Ажитація протягом періопераційного періоду не тільки турбує пацієнта, але й викликає тривогу та дискомфорт у батьків, оскільки створює можливе заподіяння собі шкоди, емоційне напруження батьків, більш тривалий час взаємодії з медичним персоналом та збільшення періоду перебування у медичному закладі.

Було встановлено, що діти раннього віку з перинатальними ураженнями ЦНС та діти, в яких анестезіологічне забезпечення проводиться з використанням севофлурану, найбільш уразливі до розвитку синдрому ажитації. Ажитація у таких дітей більш виражена та триваліша. Такі випадки потребують прогнозування, виявлення та активного спостереження. Тому у цих

Таблиця 2. Порівняльна характеристика частоти виявлення ажитації в групах дослідження

Групи	Частота ажитації, абс. (%)	Середній бал за PAED, M ± SD
Діти з гідроцефалією (n = 59)	31 (52,5)*	14,8 ± 2,3*
Неврологічно здорові діти (n = 50)	12 (24)*	5,2 ± 1,2*

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні між групами.

Таблиця 3. Порівняльна характеристика частоти виявлення ажитації в групах дослідження залежно від виду анестезії, абс. (%)

Групи	Частота ажитації	Тривалість ажитації		
		3–5 хв	15–30 хв	Понад 30 хв
1А (n = 34)	18 (52,9)	4 (11,8)	9 (26,4)	5 (14,7)
1Б (n = 25)	12 (52)	5 (20)	7 (28)	0 (0)
2А (n = 25)	9 (36)*	3 (12)	6 (24)	0 (0)
2Б (n = 25)	3 (12)*	2 (8)	1 (4)	0 (0)

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні між групами.

дітей необхідно: здійснювати ретельне передопераційне прогнозування ризику ажитації та складання спеціально продуманого післяопераційного плану, що включає введення профілактичних препаратів та використання немедикаментозних методів щодо поліпшення якості анестезіологічної допомоги; забезпечувати ранню повноцінну і комфортну реабілітацію дитини після хірургічних утручань для забезпечення безпечного та комфортного досвіду анестезії для дітей та їхніх сімей.

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

Інформація про фінансування. Дана стаття є частиною дисертаційної роботи, що планується на здобуття вченого ступеня доктора філософії «Оптимізація анестезіологічного забезпечення у дітей раннього віку з перинатальними ураженнями центральної нервової системи». Шифр НДР ІН.01.14. Державний реєстраційний номер 0113U006504.

Список літератури

1. Urits I., Peck J., Giacomazzi S. et al. Emergence Delirium in Perioperative Pediatric Care: A Review of Current Evidence and New Directions. *Adv. Ther.* 2020. Vol. 37. P. 1897-1909. doi: 0.1007/s12325-020-01317-x.
2. Dahmani S., Delivet H., Hilly J. Emergence delirium in children: an update. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2014. Vol. 27(3). P. 309-15. doi: 10.1097/ACO.0000000000000076.
3. Reddy S.K., Deutsch N. Behavioral and Emotional Disorders in Children and Their Anesthetic Implications. *Children.* 2020. Vol. 7(12). P. 253. doi: 10.3390/children7120253.
4. Mehrotra S. Postoperative anaesthetic concerns in children: Postoperative pain, emergence delirium and postoperative nausea and vomiting. *Indian J. Anaesth.* 2019. Vol. 63(9). P. 763-770. doi: 10.4103/ija.IJA_391_19.
5. Chandler J.R., Myers D., Mehta D. et al. Emergence delirium in children: a randomized trial to compare total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl to inhalational sevoflurane anesthesia. *Pediatr. Anesth.* 2013. Vol. 23(4). P. 309-15. doi: 10.1111/pan.12090.
6. Moore A.D., Anghelescu D.L. Emergence Delirium in Pediatric Anesthesia. *Paediatr. Drugs.* 2017. Vol. 19(1). P. 11-20. doi: 10.1007/s40272-016-0201-5.
7. Bryan Y.F., Hoke L.K., Taghon T.A. et al. A randomized trial comparing sevoflurane and propofol in children undergoing MRI scans. *Paediatr. Anaesth.* 2009. Vol. 19(7). P. 672-81. doi: 10.1111/j.1460-9592.2009.03048.x.
8. Newcorn J.H., Huss M., Connor D.F. et al. Efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2020. Vol. 41(7). P. 565-570. doi: 10.1097/DBP.0000000000000822.
9. Stamper M.J., Hawks S.J., Mr Brad Taiche et al. Identifying pediatric emergence delirium by using the PAED Scale: a quality improvement project. *AORN J.* 2014. Vol. 99(4). P. 480-94. doi: 10.1016/j.aorn.2013.08.019.
10. Simonsen B.Y., Skovby P., Lisby M. An evaluation of the Danish version of the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium scale. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2020. Vol. 64(5). P. 613-619. doi: 10.1111/aas.13543.
11. Jo J.Y., Jung K.W., Kim H.J. et al. Effect of Total Intravenous Anesthesia vs Volatile Induction With Maintenance Anesthesia on Emergence Agitation After Nasal Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 2019. Vol. 145(2). P. 117-123. doi: 10.1001/jamaoto.2018.3097.
12. Kocaturk O., Keles S. Recovery characteristics of total intravenous anesthesia with propofol versus sevoflurane anesthesia: a prospective randomized clinical trial. *J. Pain Res.* 2018. Vol. 11. P. 1289-1295. doi: 10.2147/JPR.S164106.
13. Tan D., Xia H., Sun S. et al. Effect of ancillary drugs on sevoflurane related emergence agitation in children undergoing ophthalmic surgery: a Bayesian network meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2019. Vol. 19(1). P. 138. doi: 10.1186/s12871-019-0810-y.
14. Manyande A., Cyna A.M., Yip P. et al. Non-pharmacological interventions for assisting the induction of anaesthesia in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 14(7). CD006447. doi: 10.1002/14651858.CD006447.pub3.
15. Kim H., Jung S.M., Yu H. et al. Video Distraction and Parental Presence for the Management of Preoperative Anxiety and Postoperative Behavioral Disturbance in Children: A Randomized Controlled Trial. *Anesth. Analg.* 2015. Vol. 121(3). P. 778-84. doi: 10.1213/ANE.0000000000000839.
16. Kennedy R.R., Hendrickx J.F., Feldman J.M. There are no dragons: Low-flow anaesthesia with sevoflurane is safe. *Anaesth. Intensive Care.* 2019. Vol. 47(3). P. 223-225. doi: 10.1177/0310057X19843304.
17. Chen S., Luo J., Reis C. et al. Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomed. Res. Int.* 2017. Vol. 2017. P. 8584753. doi: 10.1155/2017/8584753.
18. Cohen I.T., Finkel J.C., Hannallah R.S. et al. Rapid emergence does not explain agitation following sevoflurane anaesthesia in infants and children: a comparison with propofol. *Paediatr. Anaesth.* 2003. Vol. 13. P. 63-67. doi: 10.1046/j.1460-9592.2003.00948.x.
19. Sachdev P., Kruk J. Restlessness: the anatomy of a neuropsychiatric symptom. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 1996. Vol. 30(1). P. 38-53. doi: 10.3109/00048679609076071.
20. Chidambaram V., Costandi A., D'Mello A. Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs.* 2015. Vol. 29(7). P. 543-63. doi: 10.1007/s40263-015-0259-6.

Отримано/Received 16.06.2021

Рецензовано/Revised 01.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 09.07.2021 ■

Information about authors

V.I. Snisar, MD, PhD, Professor, Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: visnisar@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1304-4665>

O.S. Pavlysh, Assistant at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: pavlishaleksandr@gmail.com; phone: +38 (098) 827 96 45; <https://orcid.org/0000-0002-3391-4218>

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.

Information about funding. This article is part of a dissertation planned for the degree of Doctor of Philosophy "Optimization of anesthetic management in young children with perinatal damage to the central nervous system". Code of research work IN.01.14. State registration number 0113U006504.

*V.I. Snisar, O.S. Pavlysh**Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine*

Postoperative agitation syndrome in young children with perinatal damage to the central nervous system

Abstract. One of the complications of the postoperative period in children is postanesthetic agitation, a significant emotional and uncontrollable worry, clouding of consciousness, feeling of anxiety and fear, inappropriate behavior, irritability, inconsolable crying, aggressive and negative attitude towards parents and medical staff. Postoperative agitation is very important for clinicians and hospitals, it has a risk of harming a patient, staying longer in the ward after anesthesia, and increasing the period of postoperative recovery. The frequency of postoperative agitation depends on age group. Most often agitation occurs in young children. There is evidence that agitation can also be due to the immature nervous system and a consequence of pathological conditions of the central nervous system (asthenoneurotic syndrome, encephalopathy, hyperactivity syndrome, perinatal posthypoxic and organic brain lesions, history of prematurity, epilepsy, psychophysical and speech delay, etc.). That is why the goal of our research was to study the patterns of clinical manifestations of postoperative agitation syndrome in children with prenatal damage to the central nervous system. The work was performed

based on the analysis of the postoperative period in 109 young children: 59 patients with acquired hydrocephalus, who underwent ventriculoperitoneal shunting, and 50 children without neurological disorders in whom reconstructive surgeries were carried out. Depending on the type anesthetic management, each group was divided into two subgroups: children, who received inhalation anesthesia with sevoflurane, and those, who received total intravenous anesthesia using propofol. In the postoperative period, the behavior of children was assessed on a Pediatric Anesthesia Emergence Delirium scale 30 minutes after anesthesia was completed. Criterion for the development of agitation was the presence of excitement in a child with a score of ≥ 10 points. Study showed that young children with perinatal damage to the central nervous system and children whose anesthetic provision is carried out using sevoflurane are the most vulnerable to the development of agitation syndrome. Agitation in such children is more pronounced and longer. These cases require prediction, detection and active surveillance.

Keywords: agitation; hydrocephalus; children; anesthesia

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



ПРОБІОТИКИ, РОЗРОБЛЕНІ СПЕЦІАЛЬНО ДЛЯ ДІТЕЙ

З НАРОДЖЕННЯ⁴

ЛІНЕКС БЕБІ® та ЛІНЕКС® ДИТЯЧІ КРАПЛІ містять
один з найбільш вивчених штамів біфідобактерій¹

Bifidobacterium animalis subsp. lactis, BB-12®, 1×10^9 КУО

Представник нормальної мікрофлори дитини¹ має статус GRAS² та QPS³



ЗРУЧНА ФОРМА ВИПУСКУ: КРАПЛІ ТА
ПОРОШОК ДЛЯ ОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ⁴



ДЛЯ ДІТЕЙ З НАРОДЖЕННЯ⁴



НЕ МІСТИТЬ БАРВНИКИ, ВІТАМІНИ,
АРОМАТИЗАТОРИ, ЛАКТОЗУ⁴



ПРИЙОМ 1 РАЗ НА ДОБУ⁴



НЕ ПОТРЕБУЄ ЗБЕРІГАННЯ У
ХОЛОДИЛЬНИКУ



НЕЙТРАЛЬНИЙ СМАК

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ BB-12® ПРИ:



*Рекомендовано Асоціацією неонатологів України Лінєкс® Дитячі краплі, дієтична добавка.

Торговий знак BB-12® належить CHR.HANSEN A/S.

Лікарський засіб Лінєкс Бебі®, порошок для оральної суспензії № 10, 20. Р.П. № UA/14576/01/01. Лінєкс® Дитячі краплі є дієтичною добавкою та не є лікарським засобом.

1. Mikkel Jungersen, Anette Wind. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12®. 2. GRAS (Generally Recognized as Safe) - статус, що означає міжнародне визнання безпеки і дозволяє необмежене використання в харчовій і фармацевтичній промисловості, а також безпечне застосування у дітей з народження. 3. QPS (Qualified presumption of safety) - припущення про безпеку на основі обґрунтованих доказів. 4. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінєкс Бебі®, порошок для оральної суспензії, та листком-вкладішем Лінєкс® Дитячі краплі. 5. Zvi Weizman. Effect of a Probiotic Infant formula on Infections in Child Care Centers: Comparison of Two Probiotic Agents, Pediatrics 2015. 6. Teemu Tiapale. Administration of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 and xylitol with a novel pacifier in early childhood. 7. Isolauri E., Arvola T., Suexas T., Moilanen E., Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. Clin. Exp. Allergy. 2000;30:1604-1610. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника, а також про небажані явища та скарги на якість при застосуванні дієтичної добавки - ТОВ «Сандоз Україна», що здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача: +380 (44) 495 28 66, +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), ua.qa@sandoz.com, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua, 04073, м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). 4-76-ЛИН-ОТС-1220. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

SANDOZ A Novartis
Division

УДК 615.33.065:616.33/.34-08-039.71

Волоха А.П.

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

Роль пробіотиків у становленні інтестинальної імунної системи

Резюме. Мікробіота відіграє фундаментальну роль у становленні та розвитку імунної системи дитини. Імунна система відповідає за підтримку симбіозу нашого організму з різноманітними мікробами. При оптимальній роботі альянс імунна система — мікробіота регулює захисні реакції на патогени та толерантність до нешкідливих антигенів. Ранній постнатальний період — «вікно можливостей» оптимального розвитку імунної системи, наслідки якого важливі для стану здоров'я в подальшому житті. У цьому періоді відбувається динамічний розвиток постнатального мікробіому та дозрівання вродженої та адаптивної імунної системи. Колонізація біфідобактеріями кишечника немовлят сприяє підтримці правильного балансу між представниками мікробіоти, впливає на розвиток імунної системи, дозволяє запобігти розвитку автоімунних та алергічних захворювань. Оскільки склад мікробіоти кишечника протягом перших місяців життя критично важливий для розвитку імунорегulatoryнних мереж і впливає на ризик розвитку хвороб у подальшому житті, застосування пробіотиків може бути ефективним для поліпшення взаємодії мікробіоти та імунної відповіді у ранньому віці або під час вагітності.

Ключові слова: імунна система слизових оболонок; кишечник; мікробіота; біфідобактерії; діти; пробіотики

Імунна система кишечника та її становлення в періоді новонародженості

Шлунково-кишковий тракт — це високорозвинена система, спеціалізована для виконання основних функцій травлення, всмоктування та утилізації поживних речовин. Інтестинальна імунна система (gut-associated lymphoid tissue — GALT) підтримує цілісність шлунково-кишкового тракту в присутності величезної кількості антигенів, таких як харчові білки та мікробіом.

Толерантність до харчових та мікробних антигенів на поверхні слизової оболонки не є пасивним процесом. Постійно здійснюється координація мережі клітин та молекул, спрямована на підтримку захисних імунних реакцій на потенційні патогени і водночас — на відсутність реагування на безліч різноманітних бактерій. Наявність рецепторів розпізнавання мікробних патернів (patterns recognized receptors) дозволяє імунній системі розрізняти комменсальні та шкідливі мікроби. Неадекватна імунна реакція на бактеріальні або

харчові антигени лежить в основі запальних захворювань кишечника, синдрому подразненого кишечника та харчової алергії [12, 23].

Інтестинальна імунна система (GALT) включає організовані структури, такі як пейєрові бляшки, мезентеріальні лімфатичні вузли та лімфоїдні фолікули в стінці кишечника, де відбувається захват, процесинг та презентація антигену. На противагу цьому існує дифузна GALT — це неорганізована система клітин, таких як інтраепітеліальні лімфоцити, поширені по всій поверхні слизової оболонки кишечника. Епітеліальні клітини також є бар'єром для транслокації антигенів і сенсорами бактеріальної активності просвіту кишечника [13].

Вроджена імунна система кишечника представлена дендритними клітинами, макрофагами та лімфоїдними клітинами. Інтестинальні дендритні клітини розпізнають мікробні компоненти та метаболіти завдяки рецепторам вродженого імунітету: TLR (Toll-like рецептори), NOD-like рецептори, GPCR. Дендритні клітини як антигенпрезентуючі клітини (АПК) презентують

антиген Т-лімфоцитам, експресують костимуляторні молекули і продукують цитокини, які ініціюють і формують адаптивну імунну відповідь. Молекули бактерій індують різні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що змінюють фенотип дендритних клітин та секрецію ними цитокинів, які диференціюють подальшу адаптивну імунну відповідь Т-клітин на Т-хелпери 1-го типу (Th1), Th2, Th9, Th17, Th22 або Т-регуляторні (Treg) клітини. Таким чином, відповідне розпізнавання дендритними клітинами мікробних чинників є ключовим для взаємодії мікробіоти та імунної системи господаря. З дендритними клітинами також асоціюється метаболізм вітаміну А і продукція в кишечнику важливого імуномодулятора — ретиноевої кислоти [25].

Адаптивна імунна система отримує регулюючий сигнал від клітин вродженого імунітету і, відповідно, контролює імунну відповідь на бактеріальні фактори та метаболіти.

Інтестинальна толерантність в основному опосередковується CD4⁺ Treg клітинами у контексті відповіді на харчові та мікробні антигени. Т-регуляторні клітини секретують IL-10 і трансформуючий фактор росту β (TGF- β), які чинять супресивний ефект на ефекторні Т- і В-лімфоцити в межах lamina propria. Розрізняють Treg клітини, які походять з тимуса, та периферично індуковані Treg. Похідні з тимуса CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg клітини відіграють фундаментальну роль у підтримці толерантності та запобіганні аутоімунітету. Крім того, похідні з тимуса Treg клітини сприяють толерантності до чужорідних антигенів, що підтверджує їх здатність пригнічувати імунні реакції, спрямовані проти коменсальних бактерій в кишечнику, і, отже, запобігати розвитку запальних захворювань кишечника. Відомо, що субпопуляція тимічних Treg клітин необхідна для формування і підтримки оральної толерантності до розчинних білкових антигенів. Існує декілька субпопуляцій периферично індукованих Treg клітин, включаючи Th3, що продукують трансформуючий фактор росту, регуляторні Tr1 клітини, які продукують IL-10, та індуковані Foxp3⁺ Treg клітини.

Периферично індуковані Treg клітини також відіграють значну роль в оральній толерантності [16].

Інтраепітеліальні Т-лімфоцити — це переважно $\gamma\delta$ T-клітини з вираженою цитотоксичністю та супресорною активністю. В lamina propria представлена також велика кількість В-лімфоцитів, які продукують IgA. Імуноглобулін А відіграє важливу роль у захисті організму від патогенів, контролює адгезію коменсальних бактерій до епітеліальних клітин та нейтралізує бактеріальні токсини для підтримки гомеостазу на слизових оболонках [23].

Імунна система новонародженого представлена всіма ланками, але не повністю зріла. Після народження дитини імунна система повинна адаптуватись до всіх чинників навколишнього середовища, насамперед до зустрічі з мікроорганізмами, харчовими продуктами. Постійно має здійснюватись вибір щодо толерантності до цих чинників або їх відторгнення. Фізіологічна адаптація імунної системи до численних викликів, з якими зустрічається новонароджена дитина, є важли-

вою передумовою нормального розвитку в подальшому житті.

При дослідженні клітин імунної системи, задіяних у захисті слизових оболонок, Henrick et al. (2020) було виявлено, що в перші дні після народження у дитини в крові збільшується кількість моноцитів, які продукують інтерферон гамма (ІФН- γ). У відповідь на експансію цих клітин вродженого імунітету з прозапальною активністю через кілька днів зростає субпопуляція Т-регуляторних клітин за рахунок збільшення кількості Treg клітин з фенотипом пам'яті. Це обмежує первинну прозапальну відповідь у періоді новонародженості. У віці 2 місяців збільшується кількість цитотоксичних CD8⁺ Т-лімфоцитів, як ефекторних клітин, так і клітин з фенотипом пам'яті [9].

Поступово впродовж першого місяця життя зростає популяція CD8⁺ Т-клітин, що експресують рецептор CD161 і представляють асоційовані зі слизовою оболонкою інваріантні Т-клітини (MAIT), які беруть участь в антибактеріальній імунній відповіді на слизових оболонках [15]. Паралельно спостерігали збільшення циркулюючих CD161⁺ $\gamma\delta$ T-клітин. Такі клітини є важливими виробниками IL-17A, що підтверджено підвищеним рівнем IL-17A у плазмі протягом перших 3 місяців життя.

Починаючи з віку 2 місяців життя відбувається зростання кількості CD4⁺ Т-клітин та активованих CD8⁺ $\alpha\beta$ T-клітин, що свідчить про активацію імунної системи в ранньому віці, яка, ймовірно, спричинена колонізуючими мікробами. У перші 100 днів життя в крові зростає субпопуляція CD4⁺ Т-клітин пам'яті, асоційованих зі слизовими оболонками, які виконують регуляторну роль в інтестинальній імунній системі [9].

Транскриптомний аналіз, проведений у динаміці на 1-му та 12-му тижні життя, виявив значні зміни метаболізму, функцій імунної системи. Більшість регульованих генів клітин імунної системи були генами головного комплексу гістосумісності (МНС) класу II (HLA-DRA та -DQB1), індукованими ІФН- γ при мікробній стимуляції. Ці дані свідчать про те, що взаємодія з мікробами, особливо на поверхнях слизових оболонок, імовірно, є рушієм стереотипного розвитку імунної системи у новонароджених дітей протягом перших кількох місяців життя [11, 21].

Становлення мікробіоти в ранньому дитячому віці

Онтогенез та дозрівання імунної системи модулюється мікробіотою. Уже під час внутрішньоутробного періоду мікробіота матері виробляє метаболіти, які передаються плоду та посилюють дозрівання клітин вродженого імунітету. При бактеріологічному дослідженні меконію виявлені різні групи грампозитивних та грамнегативних бактерій, можливо, не всі отримані після пологів [18].

Колонізація бактеріями кишечника починається через кілька годин після народження і встановлюється протягом першого місяця життя, значною мірою залежить від харчування дитини. Кишечник новона-

родженого при народженні — це аеробне середовище, де можуть рости лише факультативні анаEROБИ, такі як представники родини *Enterobacteriaceae*. Однак за кілька днів просвіт кишечника стає анаEROБним, що дозволяє колонізувати його анаEROБам: *Bifidobacterium*, *Clostridium* та *Bacteroides*.

Протягом перших тижнів життя мікробіота кишечника новонародженої дитини подібна до мікробіому шкіри матері та вагінального мікробіому, при цьому переважають *Enterococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Lactobacillaceae*, *Clostridiaceae* та *Bifidobacteriaceae*.

У перші кілька місяців раціон немовляти майже виключно становить материнське молоко, сприяючи росту *Bifidobacterium*, які ферментують олігосахариди материнського молока. Багато видів біфідобактерій було виділено з кишечника дитини, вони вважаються найпоширенішими представниками інтестинальної мікробіоти на цій стадії. Відлучення від грудей та/або введення прикорму призводить до швидких і важливих змін у мікробіоті кишечника. Введення різноманітних поживних речовин, у тому числі полісахаридів, які не перетравлюються ферментами організму, викликає збільшення кількості *Bacteroides*, *Clostridium*, *Ruminococcus* та зменшення кількості *Bifidobacterium* і *Enterobacteriaceae* [2].

Протягом наступних 12–30 місяців мікробіота кишечника немовляти трансформується у мікробіоту кишечника, подібну за складом до мікробіоти дорослих.

Багато чинників впливають на формування і склад мікробіоти на всіх слизових оболонках, включаючи кишечник. Найважливіше надходження мікробів відбувається при народженні дитини та незабаром після нього. Однак тип харчування немовлят, регіон їх проживання та вживання антибіотиків у цей період можуть впливати в подальшому житті на склад та функції інтестинальної мікробіоти.

Незважаючи на перевагу певних штамів залежно від харчування, мікробіота протягом перших кількох років життя характеризується значною відмінністю між індивідами. Загалом цей період життя характеризується поступовим збільшенням різноманітності мікробіоти. Водночас перші кілька років життя є також дуже вразливим періодом розвитку мікробіоти, такі події, як інфекції, лихоманка та епізоди лікування антибіотиками, мають негайний прямий або опосередкований вплив на мікробіоту, і деякі з цих змін зберігаються з часом.

Вплив мікробіоти на становлення імунної системи

Мікробіом кишечника немовляти — це складна екосистема, що включає велику кількість та різноманітність видів (бактерії, фаги, гриби, віруси, найпростіші), які взаємодіють у просторово-часовому структурованому середовищі. Мікробіом кишечника впливає на фізіологічні процеси в організмі дитини, включаючи розвиток імунної, нервової системи, метаболічний гомеостаз та диференціацію тканин. До 2-річного віку мікробіом людини залишається дуже неоднорідним і нестабільним, на нього впливають чинники зовнішнього середовища, такі як материн-

ські фактори, шлях народження, харчування, лікування антибіотиками [13].

Після певного віку у дітей (зазвичай у 3–4 роки) мікробіота досягає стабільного складу, який зберігається і в зрілому віці. Зараз вже встановлено, що мікробіота раннього віку відіграє важливу роль у розвитку толерогенних імунних функцій, запобігаючи небажаним запальним процесам, відповіді проти власних антигенів та потенційних алергенів. Яскравий приклад толерогенних мікроорганізмів демонструють *Bacteroides fragilis*, які виробляють полісахарид А, що стимулює розвиток Тreg клітин через TLR2; кластери *Clostridium* IV та XIVa, які індують Тreg клітини шляхом продукції трансформуючого фактора росту β . Інші коменсальні бактерії сприяють індукції в кишечнику Тreg клітин з експресією рецептора ретиноевої кислоти (ROR γ t) [17].

Після народження дитини мікробіота, що колонізує кишечник новонародженого, стимулює розвиток лімфоїдної тканини кишечника, дозрівання мієлоїдних і лімфоїдних клітин, а також формує імпринт (відбиток) реактивності імунної системи, який зберігається ще довго після закінчення грудного вигодовування навіть у зрілому віці. Склад кишкового мікробіому є критичним для правильного дозрівання імунної системи дитини, насамперед в перші 100 днів.

На сьогодні накопичені дані, які демонструють існування «вікна можливостей» у ранній період життя, насамперед від народження до закінчення грудного вигодовування, протягом якого дитина піддається впливу мікробіоти, що сприяє нормальному розвитку імунної системи. У разі порушення взаємовідносин між імунною системою і мікробіотою на ранніх стадіях життя може розвинути патологічний імпринт, який характеризується надмірною імунною реактивністю в зрілому віці, що призводить до підвищеної схильності до запальних патологічних станів. Доведено, що імунно-мікробна взаємодія в перші роки життя впливає на ризик розвитку у людини алергії, астми та деяких аутоімунних розладів [14, 18].

Мікробіота кишечника регулює імунну систему господаря із залученням різних механізмів: виробляє метаболіти, взаємодіє з рецепторами клітин хазяїна та іншими молекулами-мішенями.

У процесі постнатальної колонізації бактеріями відбувається розпізнавання рецепторами вродженого імунітету молекулярних патернів, асоційованих з мікробами (microbe associated molecular patterns — MAMP). Рецептори вродженого імунітету експресуються на поверхні епітеліальних клітин кишечника і при взаємодії з MAMP індують каскад сигналів, необхідний для дозрівання імунної системи та мукозального бар'єра. Ці сигнали також призводять до проліферації епітеліальних клітин у криптах, продукції антимікробних пептидів дефензинів. Спеціалізовані епітеліальні клітини (М-клітини), розташовані над пейєровими бляшками, сприяють безпосередній взаємодії вмісту просвіту кишечника з основними лімфоїдними клітинами для стимулювання дозрівання імунітету слизової оболонки [7, 23].

Тип та інтенсивність внутрішньоклітинних сигнальних каскадів, що розгортаються після розпізнавання MAMPs рецепторами, є важливими для взаємодії АПК з Т-клітинами, яка визначає характер відповіді Т-клітин. Реакції Т-клітин поділяються на ефекторні (Th) та регуляторні (Treg), баланс яких є ключовим у підтримці кишкового гомеостазу. Загальновизнано, що коменсальна мікробіота, індукуючи відповідь Treg, модулює баланс Th1/Th2, сприяючи імунній толерантності до мікробіоти кишечника.

Імунна система немовляти характеризується домінуючим фенотипом Т-хелперів 2-го типу (Th2) і поступово зростаючою імунною відповіддю Т-хелперів 1-го типу (Th1) для підтримки імунного гомеостазу. Переважання фенотипу Th2 призводить до підвищення продукції IgE та активації тучних клітин, що, у свою чергу, збільшує схильність до алергічних розладів. Мікрофлора відіграє значну роль у регулюванні взаємодії Th1 і Th2. Як було продемонстровано в дослідженнях, колонізація коменсальними мікробами може змінити перевагу фенотипу Th2, зменшити схильність до алергічних реакцій [16, 21].

Мікробні метаболіти можуть виконувати різноспрямовану функцію, сприяючи підвищенню толерантності та підтримці імунної відповіді. Це ілюструють коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), які утворюються в кишечнику внаслідок ферментації бактеріями харчових волокон. КЛЖК генеруються багатьма інтестинальними бактеріями, у тому числі і *Bifidobacterium* spp. Ці продукти мікробного метаболізму в кишечнику діють як сигнальні молекули, впливають на енергетичний гомеостаз організму хазяїна та відіграють важливу роль в імунологічній відповіді. КЛЖК можуть модулювати епітеліальну бар'єрну функцію, виробництво антимікробних пептидів та секрецію прозапальних медіаторів. Пропіонат і бутират мають потужний імуномодуючий ефект. Зокрема, бутират, як епігенетичний регулятор експресії генів, діє на метилювання ДНК та ацетилювання гістону. Бутират пригнічує активність гістондеацетилази, яка відповідає за зменшення секреції дендритними клітинами IL-12 та IL-6. Бутират також сприяє регуляторній активності дендритних клітин, що призводить до індукції Treg клітин та IL-10-секретуючих Т-клітин. Пропіонат збільшує експресію маркера Treg Foxp3+ [13, 23, 25].

КЛЖК також відіграють важливу роль у хомінгу Т-лімфоцитів в інтестинальну слизову оболонку. Вони індукують активність ферменту Aldh1a і сприяють конверсії абсорбованого в кишечнику вітаміну А в ретиноеву кислоту. Ретиноева кислота сприяє взаємодії Т-лімфоцитів з клітинами ендотелію через адгезивні молекули інтегринів [25].

Отже, продукція основних метаболітів КЛЖК чинить протизапальну дію та регулює пул Treg клітин товстої кишки. Порушення продукції цих метаболітів (унаслідок дієтичних факторів та/або дисбіозу) можуть відігравати роль у патогенезі діабету 2-го типу, ожиріння, запальних захворювань кишечника, раку прямої кишки та алергії.

Відомо, що різні види біфідобактерій є домінуючими представниками мікробіому немовляти і сильними модуляторами імунної відповіді. *Bifidobacterium* spp. знижують рівень рН просвіту кишечника завдяки продукції лактату та ацетату, що вважається важливою стратегією збільшення всмоктування поживних речовин у кишечнику. На ацетат припадає понад 80 % продукції КЛЖК у кишечнику немовляти (порівняно з понад 50 % у кишечнику дорослої людини), він є ключовим метаболітом у ранньому встановленні резистентності до колонізації, запобігаючи зараженню ентеропатогенами [13].

У немовлят 3-місячного віку із низьким умістом біфідобактерій у кишечнику склад клітин імунної системи характеризувався розширенням популяцій ефекторних та прозапальних клітин, таких як прозапальні моноцити та MAIT-клітини — важливі Т-клітини інтестинальної імунної системи, які реагують на бактеріальні метаболіти вітаміну B₂. На відміну від цього у дітей з великою кількістю кишкових біфідобактерій підвищена кількість плазмобластів, а також вищий рівень Treg клітин пам'яті, як необхідні для нормальної імунно-мікробної взаємодії в кишечнику.

При дослідженні взаємозв'язку між умістом біфідобактерій у кишечнику дитини віком 3 місяці та складом клітин імунної системи виявлена сильна позитивна кореляція між рівнем *Bifidobacterium* та рівнем наївних CD4+, CD8+ та регуляторних Т-клітин. Водночас у немовлят із більшим умістом біфідобактерій було виявлено, що Treg клітини фенотипу пам'яті обернено корелюють з рівнем активованих CD8+ Т-клітин, прозапальних моноцитів, тоді як у немовлят з низькою кількістю біфідобактерій це співвідношення повністю протилежне. У цих дітей відзначалась позитивна кореляція Treg клітин пам'яті та активованих CD8+ Т-клітин, що свідчить про постійну імунну активацію, скоріше, про гомеостатичний баланс між толерантністю та запаленням. Вчені дійшли висновку, що у немовлят, які не були колонізовані біфідобактеріями протягом перших місяців життя, стан імунної системи у 3-місячному віці характеризується підвищеним рівнем маркерів запалення кишечника, активованими популяціями імунних клітин та дизрегуляцією імунної клітинної мережі [10].

Отже, взаємодія з мікробами, що колонізують організм новонароджених дітей протягом перших тижнів життя, надзвичайно важлива, і порушення процесу колонізації асоціюється з порушеннями стереотипного розвитку імунної системи на ранніх стадіях життя.

Роль пробіотиків у становленні імунної системи

Пробіотики — це живі мікроорганізми, які при введенні їх у достатній кількості приносять користь для здоров'я господаря. Функція пробіотиків тісно пов'язана з мікроорганізмами, які колонізують кишечник. Взаємодія між пробіотиками, мікрофлорою та клітинами слизової оболонки кишечника є важливим чинником для здоров'я господаря. Пробіотики впливають на екосистему кишечника шляхом регуляції інтес-

тинальної імунної системи, взаємодії з коменсальною мікрофлорою або потенційно шкідливими патогенами, продукції метаболітів. Ці механізми сприяють пригніченню та знищенню потенційних патогенів, поліпшенню мікросередовища кишечника, посиленню захисного інтестинального бар'єру, послабленню запалення та посиленню антигенспецифічної імунної відповіді [6, 25].

Пробіотики можуть прямо чи опосередковано (наприклад, шляхом корекції мікробиоти кишечника) впливати на дозрівання імунітету з розвитком клінічної та імунологічної толерантності. Рандомізовані дослідження, у яких вивчалися ефекти застосування пробіотиків у вагітних жінок, годувальниць та немовлят, надають докази того, що пробіотики можуть зменшити ризик атопічного дерматиту у немовлят [8, 27].

Численні дослідження *in vitro* та *in vivo* на тваринах показали імуномодуючу дію деяких штамів пробіотиків. Серед найбільш широко використовуваних пробіотичних штамів є штами *Lactobacillaceae* та *Bifidobacteriaceae*. При застосуванні пробіотичних штамів лактобактерій (*Lactocaseibacillus rhamnosus GG*, *Lactocaseibacillus casei*, *Limosilactobacillus reuteri*, *Lactocaseibacillus paracasei*, *Lactiplantibacillus plantarum* та *Lactobacillus acidophilus*) та біфідобактерій (*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve* та інших) відзначали різний ступінь збільшення кількості та/або функції FOXP3+ Treg клітин з продукцією TGF- β , стимуляцію продукції IL-10 макрофагами та дендритними клітинами, що справляло супресивний вплив на рівень TNF-альфа та продукцію IL-6. Інші механізми імуномодуляції, опосередковані пробіотиками, включають стабілізацію tight-joints слизової оболонки кишечника, посилення секреції слизу, посилену рухливість кишечника, продукцію КЖЛК та метаболітів амінокислот, які також можуть бути відповідальними за деякі толерогенні ефекти [17].

Для визначення ефекторів дії пробіотиків вивчають їх активні компоненти. Так, за допомогою мас-спектрометричного аналізу виявлено, що *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® продукують понад 70 білків. Як було встановлено, 18 з цих білків опосередковують взаємодію бактерії з епітеліальними клітинами організму хазяїна або білками позаклітинного матриксу. Потенційні функції білків *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12® включають зв'язування плазміногену, утворення фімбрії, адгезію до колагену, прикріплення до муцину та клітин кишечника, а також індукцію імуномодуючих реакцій. Ці результати свідчать про роль бактеріальних білків у колонізації шлунково-кишкового тракту, адгезії до тканин хазяїна та модуляції імунної системи [24, 27].

На ринку України пробіотичні бактерії *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® представлені у вигляді Лінекс® Дитячі краплі та Лінекс Бебі®.

Як виявлено в дослідженні Henrick et al. (2020), введення добавки *B. infantis* EVC001 модулює імунну дисрегуляцію шляхом пригнічення імунної відповіді Th2 та Th17 в кишечнику, одночасно індукуючи вироблення

ІФН- β , *in vitro* метаболіти *B. infantis* EVC001 посилюють поляризацію Т-клітин від Th2 фенотипу Th1. Беручи до уваги, що мікробіом кишечника відіграє важливу роль у ранньому розвитку імунної системи, добавка *B. infantis* немовлятам, що перебувають на грудному вигодовуванні, може покращити імунний імпринтинг протягом перших критичних місяців життя. На сьогодні невідомі молекулярні механізми взаємозв'язку складу або функції мікробіому з ключовими етапами імунного розвитку у людини, однак відомо, що у немовлят, яким не вистачає *Bifidobacterium*, частіше розвиваються аутоімунні та алергічні захворювання. Один із запропонованих механізмів передбачає надмірну продукцію Th17-індукуючих цитокінів, що призводить до збільшення кількості Th17-клітин, як один із механізмів підвищеного ризику захворювання [10].

Імуноглобулін А (IgA) є найпоширенішим антитілом слизових оболонок людини і модулює імунну реакцію проти коменсальних бактерій, запобігаючи прямому контакту з імунними клітинами. Загалом понад 40 % кишкових бактерій покриті IgA, хоча це залежить від виду та штаму. У здорових осіб покриття IgA біфідобактерій найвище порівняно з іншими коменсалами, що пояснює імунну толерантність до високої щільності біфідобактерій. Відомо, що 44 білки *B. longum* і 24 білки *B. adolescentis* розпізнаються IgA. Біфідобактерії, покриті IgA, також посилюють приєднання пробіотиків до клітин Сасо-2 та збільшують продукцію захисних молекул слизової оболонки.

Рівні коменсалів кишечника, покритих IgA, змінюються при дисбіозі, як це описано при целиакії, запальних захворюваннях кишечника або аутоімунній патології. У дітей, які страждають на целиакію, спостерігався знижений рівень біфідобактерій та бактерій, покритих IgA. На сьогодні є дані, що добавки біфідобактерій модулюють продукцію IgA. Добавки *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12® немовлятам на штучному вигодовуванні підвищували рівень IgA в калі, а у дітей, народжених шляхом кесарського розтину, посилювали імунну відповідь, що відображалось у високому рівні антитравірусних та антиполіовірусних IgA після вакцинації. Біфідогенний ефект галактоолігосахаридів також корелював із збільшенням продукції IgA [1, 20].

Слід зазначити, що попередні дослідження показали суттєве збільшення КЛЖК та продукцію лактату у немовлят, які отримували добавку *B. infantis*, завдяки унікальній еволюції споживання олігосахаридів материнського молока. Нещодавні дослідження у недоношених дітей з добавками *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* показали підвищені концентрації ацетату та лактату порівняно з контролем, якому не вводили ніяких мікробних добавок.

В імунній системі при народженні переважають клітини Th2. Однак плід людини має функціональну імунну систему при відносно ранньому стані розвитку, що включає не тільки CD4+ та CD8+ Т-клітини, але також FOXP3+ Treg клітини. Одна з концепцій полягає в тому, що плід може отримати вплив бактерій або їх генетичного матеріалу від матері. В плаценті матері виявлені ДНК двох пробіотичних штамів — біфідобактерій

та лактобактерій. Навпаки, внутрішньоутробний вплив потенційно патогенних бактерій, таких як уреоплазма, призводить до порушення імунної регуляції, що часто закінчується фатальними ускладненнями. Вживання матір'ю харчових компонентів, що містять пробіотики, може зменшити ризик розвитку алергічних захворювань у дітей. Вивчені епігенетичні механізми впливу бактерій на вагітних жінок, наприклад, *Acinetobacter lwoffii*, які були асоційовані з деметилуванням ДНК локусу FOXP3+ та метилуванням асоційованих з Th2 генів RAD50 та IL-13 [4, 6].

Показано, що пробіотики, як і коменсальні бактерії, пригнічують реакцію Th17 за допомогою різних механізмів. Клітини Th17 секретують IL-17, який індукуює запалення тканин. Пробиотичні штами пригнічують активність Th17 і IL-17, активують субпопуляції Treg і Th1 та стимулюють продукцію IL-27. Це зменшує продукцію IL-17 і сприяє індукції IL-10 [12].

Оскільки склад мікробіоти кишечника протягом перших місяців життя надзвичайно важливий для розвитку відповідних імунорегуляторних мереж і тим самим впливає на ризик хвороб у подальшому житті, застосування пробіотиків може бути найбільш ефективним у цьому віці або навіть під час вагітності [19].

Всесвітня організація алергії (World Allergy Organization) розглядає застосування пробіотиків у вагітних жінок та годувальниць, а також немовлят з сімейним анамнезом алергічних захворювань з метою профілактики у них алергічної патології [22].

Висновки

Мікробна колонізація людини починається з народження і продовжує формуватися протягом перших років життя. У цей проміжок часу діти зазнають значних змін у розвитку, які впливають на їх стан здоров'я, а також на імунну систему. Оптимальний склад мікробіоти сприяє нормальному розвитку імунної системи, впливає на її функції в подальшому житті. Порушення складних та динамічних взаємодій мікробіоти та імунної системи може мати значні наслідки для здоров'я господаря. Більш глибоке розуміння того, як мікробіота кишечника в ранньому віці впливає на наш імунний розвиток, сприяє пошуку нових методів лікування мікроорганізмами, спрямованих на профілактику захворювань.

BB-12® є зареєстрованою торговою маркою Chr. Hansen, Данія

Лінекс® Дитячі краплі є дієтичною добавкою та не є лікарським засобом

Лінекс Бебі®, порошок для оральної суспензії, № 10, 20, РП UA/14576/01/01

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я

Список літератури

1. Alessandri G., Ossiprandi M.C., MacSharry J. et al. Bifidobacterial dialogue with its human host and consequent modulation of the immune system. *Frontiers in Immunology*. 2019. 10. 2348.
2. Arrieta M.-C., Stiemsma L.T., Amenyogbe N. et al. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Frontiers in Immunology*. 2018. 5, 427. 1-18.

3. Bottacini F., van Sinderen D., Ventura M. Omics of bifidobacteria: research and insights into their health-promoting activities. *Biochemical Journal*. 2017. 474. 4137-4152.
4. Delgado S., Sónchez B., Margolles A. et al. Molecules produced by probiotics and intestinal microorganisms with immunomodulatory activity. *Nutrients*. 2020. 12. 391.
5. Eber G. The microbiota, a necessary element of immunity. *Biologics*. 2018.
6. La Fata G., Weber P., Mohajeri M.H. Probiotics and the gut immune system: Indirect Regulation. *Probiotics and Antimicro. Prot*. 2018. 10. 11-21.
7. Gensollen T., Iyer S.S., Dennis L., et al. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016. 352(6285). 539-544.
8. Goubeyre P., Denery S., Bodinier M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. *J. Leukoc. Biol*. 2011. 89. 685-695.
9. Henrick B.M., Chew S., Casaburi G. et al. Colonization by *B. infantis* EVC001 modulates enteric inflammation in exclusively breastfed infants. *Pediatric Research*. 2019. 86. 749-757.
10. Henrick B.M., Rodriguez L., Lakshmikanth T. et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *BioRxiv*. 2020.
11. Jennewein M.F., Butler A.L., Alte G. Neonateomics: Charting the unknown immune response in early life. *Cell*. 2018. 174. 1051-53.
12. Isolauri E., Sütas Y., Kankaanpää P. Probiotics: effects on immunity. *Am. J. Clin. Nutr*. 2001. 73(suppl). 444S-50S.
13. Laforest-Lapointe I., Arrieta M.-C. Patterns of early-life gut microbial colonization during human immune development: An ecological Perspective. *Frontiers in Immunology*. 2017. 8. 788.
14. Nabhani Z.A., Eberl G. Imprinting of the immune system by the microbiota early in life. *Mucosal Immunology*. 2020. 13. 183-189.
15. Olin A., Henckel E., Chen Y. et al. Stereotypic immune system development in newborn children. *Cell*. 2018. 174. 1277-1292.
16. du Pre M.F., Samsom J.N. Adaptive T-cell responses regulating oral tolerance to protein antigen. *Allergy*. 2011. 66. 478-490.
17. Renz H., Skevaki C. Early life microbial exposures and allergy risks: opportunities for prevention. *Nature Reviews Immunology*. 2020.
18. Renz H., Adkins B.D., Bartfeld S. et al. The neonatal window of opportunity — early priming for life. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2018. 141(4). 1212-1214.
19. Remo F., Mübcecel A., O'Mahony L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2015. 31. 153-158.
20. Ruiz L., Delgado S., Madiedo P.R. et al. Proteinaceous molecules mediating Bifidobacterium-host interactions. *Front. Microbiol*. 2016. 7. 1193.
21. Schaffert S., Khatri P. Early life immunity in the era of systems biology: understanding development and disease. *Genome Medicine*. 2018. 10. 88.
22. Sharma G., Im S.-H. Probiotics as a potential immunomodulating pharmabiotics in allergic diseases: Current Status and Future Prospects. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018. 10(6). 575-590.
23. Smolinska S., Groeger D., O'Mahony L. Biology of the microbiome interactions with the host immune response. *Gastroenterol. Clin. N. Am*. 2016.
24. Taipale T.J., Pienihäkkinen K., Isolauri E., et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in early childhood. *Pediatric Research*. 2016. 79(1).

25. Zhang C., Wang H., Chen T. Interactions between intestinal Microflora/probiotics and the immune System. *BioMed Research International*. 2019.

26. Wopereis H., Oozeer R., Knipping K. et al. The first thousand days — intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatric Allergy Immunol*. 2014. 25. 428-438.

27. Yan F., Polk D.B. Probiotics and immune health. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2011. 27(6). 496-501.

Уперше надруковано в газеті
«Здоров'я України. Педіатрія». 2021. № 1(57)
4-03-ЛИН-ОТС-0821 ■

A.P. Volokha

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The role of probiotics in the formation of the intestinal immune system

Abstract. The microbiota plays a fundamental role in the formation and development of the child's immune system. The immune system is responsible for maintaining the symbiosis of our body with various microbes. In optimal operation, the alliance of the immune system — microbiota regulates protective reactions to pathogens and tolerance to harmless antigens. The early postnatal period is a “window of opportunity” for optimal development of the immune system, the consequences of which are important for the state of health in later life. During this period, there is a dynamic development of the postnatal microbiome and maturation of the innate and adaptive immune system. Colonization of

bifidobacteria in the intestine of infants helps maintain the balance between the microbiota, impacts the development of the immune system, prevents the development of autoimmune and allergic diseases. Since the composition of the intestinal microbiota during the first months of life is critical to the development of immune regulatory networks and influences the risk of disease development later in life, probiotics may be effective in improving microbiota interaction and immune response at an early age or during pregnancy.

Keywords: intestinal immune system; microbiota; bifidobacteria; children; probiotics

Nikolaos G. Papadopoulos¹, Torsten Zuberbier²

¹Allergy Department, ²nd Pediatric Clinic, University of Athens, Athens, Greece

²Department of Dermatology, Venerology and Allergy, Charite-Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

Профіль безпеки й переносимості біластину при хронічній кропив'янці в дітей

Резюме. Актуальність. Кропив'янка — це стан, що визначається появою пухирів, ангіоневротичного набряку або обох цих симптомів одночасно. Залежно від тривалості кропив'янки класифікують як гостру (< 6 тижнів) або хронічну (> 6 тижнів). Хронічна кропив'янка в дітей зустрічається рідше, ніж гостра, але вона завжди потребує лікування. Симптоми впливають на повсякденну активність дитини й порушують режим сну, викликаючи емоційний стрес і негативно впливаючи на навчання. Тому лікування хронічної кропив'янки повинно бути спрямованим на повний контроль симптомів з урахуванням переносимості та якості життя пацієнта. **Огляд літератури.** Нещодавно переглянута версія настанов EAACI/GA²LEN/EDF/WAO щодо лікування кропив'янки на додаток до рекомендацій з застосування антигістамінних засобів другого покоління як препаратів вибору приділяє особливу увагу їх використанню в педіатричній популяції. Досліджувалося використання біластину в дітей; його схвалено для призначення дітям віком від 6 до 11 років у дозі 10 мг 1 раз на добу для симптоматичного полегшення кропив'янки в дітей у Європейському Союзі у відповідних рецептурах у вигляді розчину для перорального застосування або таблеток, що диспергуються в роті. **Висновки.** Відповідно до останніх рекомендацій щодо застосування H₁-антигістамінних препаратів другого покоління в дітей ми переглянули профіль безпеки й переносимості біластину в дітей із хронічною кропив'янкою.

Ключові слова: хронічна кропив'янка; антигістамінні препарати другого покоління; біластин; діти

Вступ

Кропив'янка — це поширене захворювання, яке визначається появою пухирів, що сверблять, ангіоневротичного набряку або обох цих симптомів одночасно [1]. Пухирі характеризуються центральним набряком різного розміру, майже обмеженою рефлекторною еритемою, свербінням і мають тимчасовий характер, при цьому стан шкіри повертається до норми протягом 30 хвилин — 24 годин. Ангіоневротичний набряк являє собою раптовий, яскраво виражений еритематозний або шкірний набряк, локалізований у нижньому шарі дерми, підшкірній клітковині або слизових оболонках, іноді виникає біль, і цей набряк спадає повільно [1].

На початку 2018 р. була опублікована оновлена версія рекомендацій EAACI/GA²LEN/EDF/WAO (Європейської академії алергології і клінічної імунології, Європейської мережі глобальної астми й алергії, Європейського дерматологічного форуму, Всесвітньої організації з алергії) з кропив'янки, що містить нові

матеріали щодо діагностики й лікування пацієнтів з кропив'янкою. Ця настанова рекомендує класифікувати кропив'янку залежно від її тривалості як гостру (< 6 тижнів) або хронічну (> 6 тижнів) [1]. Крім того, хронічна кропив'янка класифікується як спонтанна (СХК) або індукована (ІХК). СХК характеризується спонтанними симптомами, які не викликаються явними факторами, а для появи симптомів ІХК потрібні специфічні тригери, такі як сонячне світло, тиск, тертя або вплив тепла й холоду [1]. Хронічна кропив'янка не є такою, що зустрічається рідко, її поширеність становить щонайменше 1 % у загальній популяції; частота СХК у два-три рази вища, ніж ІХК; більше того, у пацієнтів може розвиватися більше ніж один тип хронічної кропив'янки [2, 3]. Кропив'янка може зустрічатися в усіх вікових групах, включно з немовлятами й маленькими дітьми [1], і має схожі епідеміологічні характеристики при різній локалізації [4]. Tang і співавт. повідомляли, що серед 411 педіатричних пацієнтів

дерматологічного відділення в Китаї 314 (76,4 %) мали гостру кропив'янку і що інфекція була основним тригером гострої кропив'янки в дітей (41 %, 16/39). Супутні симптоми гострої кропив'янки в дітей включали головним чином біль у животі й діарею (44 %, 17/39) [5]. Хронічна кропив'янка (ХК) у дітей зустрічається рідше, ніж гостра, але вона все ще є виснажливим станом, який завжди потребує лікування. ХК у дітей має точкову поширеність від 0,1 до 0,3 %, і у 80 % випадків діагностується як СХК. Проспективні дослідження в дітей показали, що автоімунна СХК становить приблизно половину випадків ХК у дітей у Європі. Визначено, що швидкість одужання від ХК у дітей нижча, ніж дорослих (10,3 % на рік). Наявність певних біомаркерів (рівень CD63 > 1,8 % і кількість базофілів) може допомогти спрогнозувати ймовірність одужання [6].

Лікування кропив'янки має бути спрямоване на повний контроль симптомів з урахуванням безпеки і якості життя пацієнта як основних цілей. Лікування ХК у дітей має бути безперервним [1]. Зокрема, рекомендується використання антигістамінних препаратів другого покоління як терапії першого ряду через добрий профіль безпеки, мінімальні когнітивні й антимускаринові побічні ефекти й тривалу дію [1].

Багато лікарів все ще використовують перше покоління H_1 -антигістамінних засобів, яким властивий седативний ефект, як препарати першого вибору в лікуванні дітей із кропив'янкою, оскільки вважають, що профіль безпеки цих препаратів більш відомий. Крім того, рекомендації щодо віку в разі призначення антигістамінних препаратів першого покоління іноді менш чіткі, оскільки ці ліки були ліцензовані в той час, коли кодекс належної клінічної практики був менш суворим [1]. У настанові EAACI/GA²LEN/EDF/WAO щодо кропив'янки на основі сучасної літератури надано чітку рекомендацію щодо стримування застосування антигістамінних препаратів першого покоління в немовлят і дітей і заохочення до використання нових неседативних антигістамінних препаратів [1].

Оскільки розуміння фармакологічних характеристик окремих препаратів має важливе значення для ефективного й безпечного застосування антигістамінних препаратів у клінічній практиці, у цьому огляді узагальнено характеристики біластину як найновішого антигістамінного препарату 2-го покоління й описано його застосування в дітей із кропив'янкою, як це нещодавно рекомендовано в сучасних настановах. У табл. 1 порівнюється профіль безпеки біластину з профілями деяких репрезентативних антигістамінних препаратів другого покоління (цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин і рупатадин); препарати першого покоління не включені до таблиці, оскільки щодо них доступно небагато даних, а клінічне застосування їх не рекомендується чинними настановами (табл. 1) [1].

Також наведені педіатричні показання. Через різницю в регулюванні між країнами в усьому світі наймолодший вік, для якого антигістамінні препарати зареєстровані відповідно до місцевих постанов, відрізняється, і про це не повідомляється в таблиці.

Фармакологічні підстави для використання антигістамінних засобів

Патофізіологічною основою появи пухирів та ангіоневротичного набряку є дегрануляція активних тучних клітин [3, 7]. Це призводить до вивільнення гістаміну та інших медіаторів запалення, таких як фактор активації тромбоцитів і цитокіни, і в результаті спричиняє активацію сенсорних нервів, вазодилатацію та екстравазацію плазми, а також залучення клітин до кропив'янкових уражень [1]. Багато симптомів кропив'янки опосередковуються перш за все дією гістаміну на H_1 -рецептори, розташовані на ендотеліальних клітинах (пухирі), на чутливих нервах (нейрогенне запалення й свербіж), у клітинах центральної нервової системи, клітинах гладкої мускулатури (судини й дихальна система), хондроцитах, гепатоцитах, дендроцитах, моноцитах, нейтрофілах і лімфоцитах [8]. Постійне застосування H_1 -антигістамінних препаратів при хронічній кропив'янці підтверджується не лише результатами клінічних випробувань, але й механізмом дії цих ліків, які є зворотними агоністами з переважною афінністю до неактивного стану H_1 -гістамінового рецептора і стабілізують його в цій формі, зміщуючи рівновагу в бік неактивного стану [1, 9, 10]. H_1 -антигістамінні препарати другого покоління є засобами першого вибору через їх сприятливий профіль переносимості й тривалу дію. Пацієнти повинні бути проінструктовані, що приймати препарат слід щодня, а не за потреби [1].

Фармакологія, ефективність і безпека біластину Фармакологічний профіль

Було продемонстровано, що біластин має виражену селективність/високу афінність до H_1 -гістамінових рецепторів і взаємодіє з цими рецепторами протягом тривалого часу, що пояснює його тривалу дію [11, 12]. Після перорального прийому біластину швидко всмоктується [13]. Він має низький потенціал метаболічної взаємодії з іншими лікарськими засобами, оскільки не взаємодіє суттєво з ферментною системою CYP *in vitro*, а також не має значного впливу на метаболізм у людини [14, 15]. Під час тесту на пухирі й почервоніння, проведеного в здорових добровольців, дія біластину почалася протягом 1 години, і зменшення відчуття свербіння було більш вираженим, ніж при прийомі дезлоратадину ($p < 0,05$) й рупатадину ($p < 0,01$) [16]. Пацієнтам з легкою, помірною або тяжкою нирковою недостатністю, з печінковою недостатністю, а також літнім пацієнтам, які в цілому мають добрий профіль переносимості, не потрібне корегування дози біластину [17, 18]. Біластин має високу афінність із Р-глікопротеїдною помпою, і цей ефект обмежує його проникнення через гематоенцефалічний бар'єр та обмежує потенціал седатії [14, 15]. Дані позитронно-емісійної томографії продемонстрували, що взаємодія біластину з H_1 -рецепторами мозку (H_1RO) становить майже до 0 %, і тому його можна розглядати як «антигістамінний препарат, що не проникає в мозок» [19,

20]. Взаємодія різних антигістамінних препаратів з H_1 -гістаміновими рецепторами мозку наведена на рис. 1. Потенціал активності біластину щодо центральної нервової системи є незначним.

Дані досліджень, проведених за участю дорослих пацієнтів
Ефективність при хронічній кропив'янці

Ефективність біластину в лікуванні кропив'янки була продемонстрована в рандомізованому клінічному дослідженні за участю дорослих пацієнтів [21].

І біластин, і левоцетиризин були вірогідно більш ефективними, ніж плацебо, щодо зменшення середнього сумарного показника за загальною шкалою симптомів, кількості пухирів і максимального розміру пухирів ($p < 0,001$, 2–28-й дні) і дерматологічного показника якості життя (біластин — $9,45 \pm 6,98$ ($p < 0,001$), левоцетиризин — $8,94 \pm 6,53$ ($p < 0,001$) і плацебо — $5,93 \pm 7,67$). Крім того, дискомфорт, пов'язаний з кропив'янкою ($p < 0,001$ для змін з 0-го до 28-го дня і $p < 0,001$ для біластину/левоцетиризину порівняно з плацебо), і порушення сну ($p < 0,001$

Таблиця 1. Профіль безпеки репрезентативних антигістамінних препаратів другого покоління, призначених для лікування кропив'янки в дітей. Модифіковано з [15]

Властивості	Біластин	Цетиризин	Дезлоратадин	Фексофенадин	Левоцетиризин	Лоратадин	Рупатадин
Педіатричні показання	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
$T_{1/2}$ (год)	14,5; будь-який вік	10 у дорослих; 6,1–7,1 у дітей, старших від 4 років; 5,5 у дітей, молодших від 4 років	27, будь-який вік	11–15, будь-який вік	7,9 у дорослих. У дітей 6–11 років на 24 % коротший, ніж у дорослих	8,4; будь-який вік	5,9 у дорослих; 15,9 у дітей 2–5 років; 12,3 у дітей 6–11 років
Корегування дози при порушенні функції нирок	Не потрібно	Від помірної до тяжкої	При тяжкому ураженні	Не потрібно	Від помірної до тяжкої	Не потрібно	Не рекомендовано в разі уражень нирок
Корегування дози при порушенні функції печінки	Не потрібно	При супутньому порушенні функції нирок	Не вказано	Не потрібно	При супутньому порушенні функції нирок	У разі тяжкого ступеня порушення	Не рекомендовано в разі уражень печінки
Взаємодія з їжею	Так, треба приймати натще ^a	Немає	Немає	Не вказано	Немає	Немає	3 грейпфрутом
Клінічно значущі взаємодії з іншими лікарськими засобами	Немає	Немає	Немає	Так, з антацидами	Немає доступних даних	Потенціальна (з інгібіторами CYP3A4 і CYP2D6)	Так, з інгібіторами CYP3A4
Відсутність седативного потенціалу	Так (обережно, сонливість!)	Так (у дорослих перевіряйте реакцію на препарат, якщо вони мають намір керувати автомобілем)	Так (обережно, сонливість!)	Так (порушення малоймовірно)	Так (у дорослих перевіряйте реакцію на препарат, якщо вони мають намір керувати автомобілем)	Так (обережно, сонливість!)	Так (обережно, сонливість!)
Протипоказання (крім гіперчутливості)	Немає	Тяжкі ураження нирок	Немає	Немає	Тяжкі ураження нирок	Немає	Немає

Примітка: ^a — фармакокінетична взаємодія біластину з їжею не передбачає вірогідного зниження його периферичної антигістамінної ефективності [43].

для біластину/левоцетиризину проти плацебо за допомогою тесту χ^2 -квадрат) були вірогідно менш вираженими після лікування біластином або левоцетиризином порівняно з плацебо [21]. Ефективність біластину порівняно з плацебо також оцінювали у відкритому дослідженні пацієнтів з хронічною кропив'янкою в Японії, і вона зберігалася до 52 тижнів [22, 23].

Безпека й переносимість

Сприятливий профіль безпеки біластину спостерігався в клінічних дослідженнях і дослідженнях у реальному житті як у дорослих, так і в дітей. По-перше, було відмічено відсутність седативного ефекту, як і очікувалося для препарату з H_1 RO майже 0 % і такого, який вважається «антигістамінним препаратом, що не проникає в мозок» [15, 19, 20].

Огляд даних клінічних досліджень, опублікованих до 2011 р. щодо безпеки біластину, охопив понад 3000 пацієнтів або добровольців; було зроблено висновки, що біластин відповідає вимогам щодо тривалої, ефективної і безпечної терапії [11]. Крім того, Yagami та співавт. оцінювали довгострокову безпеку біластину в дозі 20 мг/добу протягом 52 тижнів у пацієнтів з кропив'янкою [23].

Оскільки вплив на ЦНС є основним питанням переносимості антигістамінних препаратів, у подальших дослідженнях вивчали деякі специфічні умови й дії, з якими можна зустрітися в реальному житті або які можуть мати значення з професійних чи академічних причин і можуть бути пов'язані з центральними гістаміновими рецепторами. Ці дослідження виявили, що біластин не впливає на продуктивність багатьох різних видів діяльності в дорослих (таких як водіння автомобіля, вживання алкоголю, гіпобаричний гіпоксичний стан) [19, 24–26]. Цей профіль впливу на ЦНС у дорослих свідчить про те, що біластин може бути препаратом, придатним також для використання в дітей, у яких є потреба в тому, щоб терапія не впливала на увагу. Більше того, у клінічних дослідженнях біластин не асоціювався з будь-яким клінічно вірогідним подовженням інтервалу QTc [11, 27].

Дані досліджень у педіатрії

Ці обнадійливі дані про безпеку біластину в дорослих осіб спричинили проведення подальших досліджень у педіатричній популяції. План досліджень за участі дітей був розроблений відповідно до вимог Педіатричного комітету Європейського агентства з лікарських засобів [15]. За цим планом серед антигістамінних препаратів другого покоління досліджували лише біластин і рупатадин. Було проведено подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження фази III для оцінки безпеки й переносимості застосування біластину в дозі 10 мг 1 раз на добу в дітей віком 2–11 років з алергічним ринокон'юнктивітом або хронічною кропив'янкою [28]. Кілька досліджень, спрямованих на визначення педіатричних показань, також були проведені щодо цетиризину, левоцетиризину, дезлоратадину, фексофенадину й лоратадину або рупатадину [29–34]; для застосування в педіатричній практиці місцеві регулюючі органи все ще приймають рішення щодо мінімального віку пацієнта, який може змінюватись від 6 місяців до 12 років для одного й того ж препарату залежно від країни.

Для підтвердження дози, що підходить для призначення в педіатричній популяції, застосовували напівмеханічний підхід для прогнозування фармакокінетики біластину в дітей, припускаючи таку саму фармакодинаміку, як описано в дорослих. Виконання досліджень щодо визначення дози в дітей не завжди є етичним або можливим, особливо для осіб молодшого віку. Важливо, що саме в цій останній групі дозування може бути найбільш неадекватним, якщо не враховувати

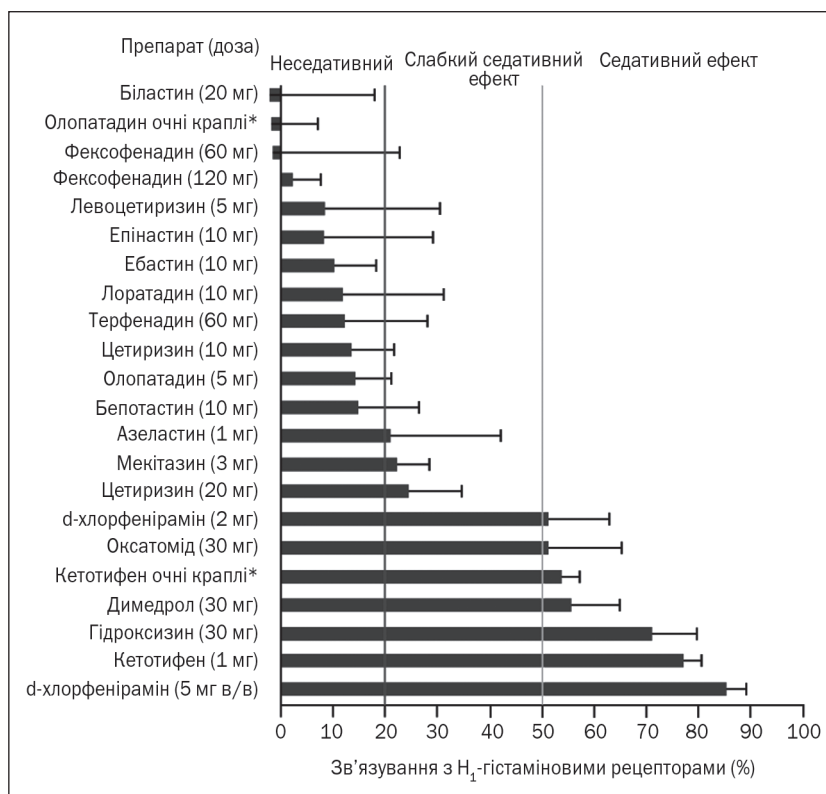


Рисунок 1. Зв'язування з H_1 -гістаміновими рецепторами мозку різних антигістамінних препаратів і класифікація седативних ефектів. Дані про зв'язування подані як середні значення $\pm$ SD вимірювань при позитронно-емісійній томографії після одноразового застосування перорально, у вигляді очних крапель (*) або внутрішньовенно (в/в); дані були отримані більше ніж однією дослідницькою групою. Коли зв'язування з H_1 -рецепторами становить 20 % або менше, препарат можна класифікувати як такий, що не має седативного ефекту (рисунок наведено з дозволу [19])

процеси дозрівання. Модель була використана для імітації еволюції в часі плазмового рівня й вираженості пухирів після кількох доз. У цій моделі було підтримано доцільність вибору дози 10 мг/добу в дітей віком від 2 до 12 років [35, 36].

Доза була обрана на основі попереднього моделювання, що було додатково підтверджено педіатричним фармакокінетичним дослідженням, яке показало, що доза біластину 10 мг у дітей віком від 2 до < 12 років забезпечує еквівалентну системну експозицію, як доза 20 мг у дорослих [35, 36]. Після скринінгу в дослідження було залучено хлопчиків і дівчаток віком 2–11 років із задокументованою історією алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної кропив'янки й клінічними симптомами на момент початку дослідження; після скринінгу 509 осіб були рандомізовані в групи. Дисперговану таблетку біластину 10 мг ($n = 260$) або плацебо ($n = 249$) застосовували перорально один раз на добу вранці натще протягом 12 тижнів. Первинною змінною для аналізу була частка дітей у кожній групі лікування без побічних ефектів, що виникли після лікування (ПЕПЛ), протягом курсу дослідження. Оцінка сонливості/седативності за допомогою педіатричного опитувальника сну була однією з другорядних змінних. Не було виявлено статистично вірогідних відмінностей між групами лікування щодо розвитку ПЕПЛ або станів, пов'язаних із ПЕПЛ, у загальній популяції і вікових підгрупах. Більшість споріднених ПЕПЛ були легкої або помірної інтенсивності. Показники вираженості сонливості/седативності за педіатричним опитувальником сну дещо знизилися від вихідного рівня до 12-го тижня як у групах прийому 10 мг біластину, так і в групах плацебо (рис. 2). Різниці між групами не були статистично вірогідними як для загального бала, так і для балів в окремих доменах [28].

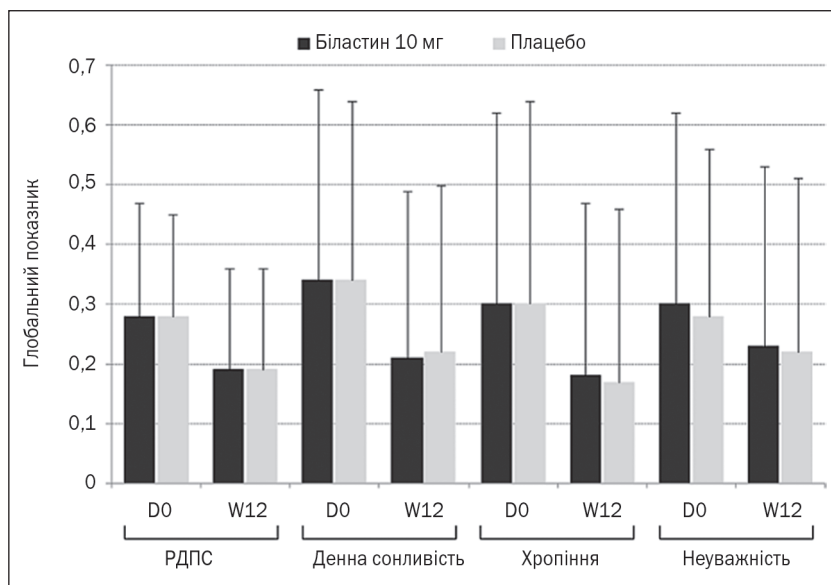


Рисунок 2. Оцінка сонливості/седативного ефекту від вихідного рівня (D0) до 12-го тижня (W12) відповідно до глобальних показників за чотирма доменами педіатричного опитувальника сну: розлади дихання, пов'язані зі сном (РДПС), денна сонливість, хропіння й неуважність (рисунок наведено з дозволу [28])

Релевантність неседативного профілю для дітей

Надмірна денна сонливість (НДС) і пов'язані з нею проблеми з навчанням, увагою/гіперактивністю й поведінкою в загальній популяційній вибірці з 1500 дітей були виявлені переважно як прояв супутніх захворювань, включно з алергією, а не лише як результат об'єктивного поганого сну [37]. Дійсно, симптоми алергії можуть негативно впливати на когнітивні функції [38]. Лікування кропив'янки, як це рекомендовано чинними настановами, спрямоване на тривалий контроль симптомів і самопочуття пацієнта [1]. Стосовно дітей це означає, що їм слід допомогти нормалізувати сон та уникнути хвороби, яка може мати негативний вплив на успішність і поведінку в школі.

Лікування кропив'янки саме по собі не повинно заважати повсякденному життю й успішності в школі. Тому дуже важливо, щоб хронічну кропив'янку лікували до безперервного контролю симптомів і щоб у даній віковій групі застосовували неседативний антигістамінний засіб. Антигістамінні препарати першого покоління мають виражену седативну дію, а препарати другого покоління також можуть негативно впливати на пильність та увагу. Біластин має дуже низький ризик виникнення сонливості, як це впливає з фармакологічних даних і продемонстровано клінічними дослідженнями як у дорослих, так і у дітей, що робить цей препарат оптимальним засобом для лікування дітей шкільного віку [15, 20, 28, 39].

Лікування не повинно спричиняти сонливість, оскільки цей симптом має виражені несприятливі наслідки щодо навчання, настрою і якості життя [40]. Актуальність цього питання була ретельно досліджена в когорті дітей молодшого шкільного віку в Італії. Було встановлено значне погіршення виконання складних завдань із середини ранку одночасно зі збільшенням сонливості і знайдені значні кореляції між суб'єктивною сонливістю й комплексною працездатністю в усіх часових точках [41]. Як згадувалося раніше, Calhoun і співавт. [37] повідомляли про зв'язок між НДС і проблемами з навчанням, увагою/гіперактивністю й поведінкою в загальній вибірці дітей віком від 6 до 12 років. Дітям виконувалися 9-годинна полісомнографія, комплексне нейрокогнітивне тестування, і батьками проводилася оцінка за відповідною шкалою. Результати свідчать про те, що НДС погіршує здатність дітей молодшого шкільного віку бути уважними (наприклад, концентрація уваги, слухання й відволікання уваги) та впливає на рівень активності (наприклад, надмірна активність), і ці ефекти були достатньо вираженими, щоб їх помітили і про них повідомили батьки. 57 % батьків, чії діти мали НДС, повідомили про проблеми з на-

вчанням, що свідчить про те, що чим більше виражена сонливість у дітей, тим вищий ризик виникнення проблем з навчанням, неповною і неорганізованою шкільною активністю, низьких оцінок і проблем з читанням, письмом і арифметикою. Це узгоджується з попередніми даними [42].

З НСД були пов'язані не тільки проблеми з навчанням і увагою/гіперактивністю, але й проблеми з поведінкою (наприклад, дратівливість і агресивність) [37].

Нарешті, і хронічна кропив'янка, і її лікування можуть викликати сонливість, і цей ефект заважатиме навчальній і пізнавальній діяльності. На підставі даних, отриманих у дорослих, біластин був дозволений для тривалого лікування дітей із хронічною кропив'янкою для контролю симптомів. Відмінний профіль безпеки говорить про те, що біластин також може справляти сприятливий вплив на успішність у школі, пізнавальну діяльність і поведінку дітей.

Висновки

Хронічна кропив'янка справляє глибоко негативний вплив на якість життя й повсякденне життя хворих дітей, погіршуючи сон і навчання. Для контролю симптомів потрібне тривале безперервне лікування, тому переносимість фармакологічної терапії має велике значення. Антигістамінні препарати першого покоління не можна вважати безпечними через відсутність належних доказів і через сильний седативний ефект, тому вони не рекомендуються.

Біластин є оптимальним засобом для лікування ХК через його ефективність і добрий профіль переносимості, що було доведено в добре контрольованих дослідженнях з використанням об'єктивних показників. Зокрема, відсутність потенціалу викликати седативний ефект дозволяє тривале застосування цього препарату без погіршення продуктивності й здатності до навчання.

Список літератури

1. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Abdul Latiff A.H., Baker D., Ballmer-Weber B., Bernstein J.A., Bindselev-Jensen C., Brzoza Z., Buense Bedrikow R., Canonica G.W., Church M.K., Craig T., Danilycheva I.V., Dressler C., Ensina L.F., Gimenez-Arnau A., Godse K., Gongalo M., Grattan C., Hebert J., Hide M., Kaplan A., Kapp A., Katelaris C.H., Kocaturk E., Kulthanan K., Larenas-Linnemann D., Leslie T.A., Magerl M., Mathelier-Fusade P., Meshkova R.Y., Metz M., Nast A., Nettis E., Oude-Elberink H., Rosumeck S., Saini S.S., Sanchez-Borges M., Schmid-Grendelmeier P., Staubach P., Sussman G., Toubi E., Vena G.A., Vestergaard C., Wedi B., Werner R.N., Zhao Z., Maurer M. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018. 73. 1393-414.
2. Zuberbier T., Balke M., Worm M., Edenharter G., Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin. Exp. Dermatol.* 2010. 35. 869-73.
3. Maurer M., Zuberbier T., Siebenhaar F., Krause K. Chronic urticaria — What does the new guideline tell us? *J. Dtsch Dermatol. Ges.* 2018. 16. 584-93.
4. Konstantinou G.N., Papadopoulos N.G., Tavladaiki T., Tsekoura T., Tsilimigaki A., Grattan C.E. Childhood acute urticaria in northern and southern Europe shows a similar epidemiological pattern and significant meteorological influences. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011. 22. 36-42.
5. Tang N., Mao M.Y., Zhai R., Chen X., Zhang J.L., Zhu W., Li J. Clinical characteristics of urticaria in children versus adults. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017. 19. 790-5.
6. Netchiporouk E., Sasseville D., Moreau L., Habel Y., Rahme E., Ben-Shoshan M. Evaluating comorbidities, natural history, and predictors of early resolution in a cohort of children with chronic urticaria. *JAMA Dermatol.* 2017. 153. 1236-42.
7. Church M.K., Kolkhir P., Metz M., Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol. Rev.* 2018. 282. 232-47.
8. Panula P., Chazot P.L., Cowart M., Gutzmer R., Leurs R., Liu W.L., Stark H., Thurmond R.L., Haas H.L. International union of basic and clinical pharmacology. XCVIII. Histamine receptors. *Pharmacol. Rev.* 2015. 67. 601-55.
9. Grob J.J., Auquier P., Dreyfus I., Ortonne J.P. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy*. 2009. 64. 605-12.
10. Weller K., Ardelean E., Scholz E., Martus P., Zuberbier T., Maurer M. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm. Venereol.* 2013. 93. 168-74.
11. 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. 779-93.
12. Bosma R., van den Bor J., Vischer H.F., Labeaga L., Leurs R. The long duration of action of the second-generation antihistamine bilastine coincides with its long residence time at the histamine H1 receptor. *Eur. J. Pharmacol.* 2018. 5. 107-11.
13. 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. 543-54.
14. Lucero M.L., Gonzalo A., Mumford R., Betanzos M., Alejandro A. An overview of bilastine metabolism during preclinical investigations. *Drug Chem. Toxicol.* 2012. 35(Suppl 1). 18-24.
15. 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. 585-97.
16. Antonijon R., Coimbra J., Garcia-Gea C., Puentes M., Gich I., Campo C., Valiente R., Labeaga L. Comparative efficacy of bilastine, desloratadine and rupatadine in the suppression of wheal and flare response induced by intradermal histamine in healthy volunteers. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017. 33. 129-36.
17. Lasseter K.C., Sologuren A., La Noce A., Dilzer S.C. Evaluation of the singledose pharmacokinetics of bilastine in subjects with various degrees of renal insufficiency. *Clin. Drug Investig.* 2013. 33. 665-73.
18. Sologuren A., Vinas R., Cordon E., Riesgo S.E., Del Mar Fores M., Senan M.R., Fernandez S., Labeaga L., Ruiz-Mijang M. Open-label safety assessment of bilastine in elderly patients with allergic rhinoconjunctivitis and/or urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2018. 39. 299-304.
19. 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.
20. Farre M., Perez-Mana C., Papaseit E., Menoyo E., Perez M., Martin S., Bullich S., Rojas S., Herance J.R., Trampal C., Labeaga L., Valiente R. Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H1-receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014. 78. 970-80.
21. Zuberbier T., Oanta A., Bogacka E., Medina I., Wesel F., Uhl P., Antepara I., Jauregui I., Valiente R., Bilastine International Working Group. Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy*. 2010. 65. 516-28.
22. Hide M., Yagami A., Togawa M., Saito A., Furue M. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with chronic spontaneous ur-

ticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II/III study. *Allergol. Int.* 2017. 66. 317-25.

23. Yagami A., Furue M., Togawa M., Saito A., Hide M. One-year safety and efficacy study of bilastine treatment in Japanese patients with chronic spontaneous urticaria or pruritus associated with skin diseases. *J. Dermatol.* 2017. 44. 375-85.

24. Conen S., Theunissen E.L., Van Oers A.C., Valiente R., Ramaekers J.G. Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. *J. Psychopharmacol.* 2011. 25. 1517-23.

25. Demonte A., Guanti M.B., Liberati S., Biffi A., Fernando F., Fainello M., Pepe P. Bilastine safety in drivers who need antihistamines: new evidence from high-speed simulator driving test on allergic patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018. 22. 820-8.

26. Remenyi A., Grosz A., Szabo S.A., Totka Z., Molnar D., Helfferich F. Comparative study of the effect of bilastine and cetirizine on cognitive functions at ground level and at an altitude of 4,000 m simulated in hypobaric chamber: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Expert Opin. Drug Saf.* 2018. 17. 859-68.

27. Tyl B., Kabbaj M., Azzam S., Sologuren A., Valiente R., Reinbolt E., Roupe K., Blanco N., Wheeler W. Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and supratherapeutic doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a thorough QT study (TQTS) with QT-concentration analysis. *J. Clin. Pharmacol.* 2012. 52. 893-903.

28. 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. 493-8.

29. Baltes E., Coupez R., Giezek H., Voss G., Meyerhoff C., Strolin Benedetti M. Absorption and disposition of levocetirizine, the eutomer of cetirizine, administered alone or as cetirizine to healthy volunteers. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2001. 15. 269-77.

30. Pampura A., Papadopoulos N.G., Spicak V., Kurzawa R. Evidence for clinical safety, efficacy, and parent and physician perceptions of levocetirizine for the treatment of children with allergic disease. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011. 155. 367-78.

31. Berger W.E. The safety and efficacy of desloratadine for the management of allergic disease. *Drug Saf.* 2005. 28. 1101-18.

32. Krishna R., Krishnaswami S., Kittner B., Sankoh A., Jensen B. The utility of mixed-effects covariate analysis in rapid selection of doses in pediatric subjects: a case study with fexofenadine hydrochloride. *Biopharm Drug Dispos.* 2004. 25. 373-87.

33. Salmun L., Herron J., Banfield C., Padhi D., Lorber R., Afrime M. The pharmacokinetics, electrocardiographic effects, and toler-

ability of loratadine syrup in children aged 2 to 5 years. *Clin. Ther.* 2000. 22. 613-21.

34. Potter P., Mitha E., Barkai L., Mezei G., Santamaria E., Izquierdo I., Maurer M. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016. 27. 55-61.

35. 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. 2720-34.

36. 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. 180-92.

37. Calhoun S.L., Fernandez-Mendoza J., Vgontzas A.N., Mayes S.D., Tsoussoglou M., Rodriguez-Munoz A., Bixler E.O. Learning, attention/hyperactivity, and conduct problems as sequelae of excessive daytime sleepiness in a general population study of young children. *Sleep.* 2012. 35. 627-32.

38. Vuorman E.F., van Veggel L.M., Uiterwijk M.M., Leutner D., O'Hanlon J.F. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann. Allergy.* 1993. 71. 121-6.

39. Yanai K., Yoshikawa T., Yanai A., Nakamura T., Iida T., Leurs R., Tashiro M. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. *Pharmacol. Ther.* 2017. 178. 148-56.

40. Marcus C.L. Daytime sleepiness in children: when a quiet child is not necessarily a good thing. *Paediatr. Respir. Rev.* 2018. 25. 1-2.

41. Cerasuolo M., Giganti F., Conte F., Costanzo L.M., Della Monica C., Arzilli C., Marchesano R., Perrella A., Ficca G. Schooltime subjective sleepiness and performance in Italian primary school children. *Chronobiol. Int.* 2016. 33. 883-92.

42. Dewald J.F., Meijer A.M., Oort F.J., Kerkhof G.A., Bogels S.M. The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: a meta-analytic review. *Sleep Med. Rev.* 2010. 14. 179-89.

43. Coimbra J., Campo C., Labeaga L., Puentes M., Gich I., Martinez J., Antonijoan R. Lack of clinical relevance of bilastine-food pharmacokinetic interaction assessed by inhibition of histamine-induced wheal and flare response in healthy volunteers. *Skin Allergy Meeting 2019. Munich (Germany) April 4-6, 2019. Abstracts Online.*

Оригінал статті надрукований
у Clin. Transl. Allergy. 2019. 9. 55.

<https://doi.org/10.1186/s13601-019-0294-3> ■

Nikolaos G. Papadopoulos¹, Torsten Zuberbier²

¹Allergy Department, ²nd Pediatric Clinic, University of Athens, Athens, Greece

²Department of Dermatology, Venerology and Allergy, Charite-Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

The safety and tolerability profile of bilastine for chronic urticaria in children

Abstract. Background. Urticaria is a condition defined by the development of wheals, angioedema or both. It is classified based on its duration as acute (< 6 weeks) or chronic (> 6 weeks). Chronic urticaria is less frequent than acute one in children, but it represents a debilitating condition, always needing treatment. Symptoms affect child's daily activities and disturb sleeping patterns, causing emotional distress and negatively influencing learning and cognition. Therefore, the management of chronic urticaria must point to a complete control of symptoms, taking into account tolerability and the patient quality of life. **Review of literature.** The recently revised version of EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline on the management of urticaria, in addition to recommending the use of

second-generation H₁ antihistamines as the treatment of choice, gives particular attention to their use in the paediatric population. Bilastine has been studied in children; at the dose of 10 mg/once daily, it is licenced for the symptomatic relief of urticaria in children > 6 to 11 years, in the European Union, in appropriate formulation, as oral solution or orodispersible tablet. **Conclusions.** In line with the recent guideline recommendation for the use of second generation H₁ antihistamines in children we have reviewed the safety and tolerability profile of bilastine in children with chronic urticaria.

Keywords: chronic urticaria, second generation-antihistamine, bilastine, children

УДК 613.953.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.5.2021.239716>

Няньковський С.Л., Няньковська О.С., Яцула М.С., Садова О.Р.

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

Сучасні підходи та окремі принципи організації прикорму дітей першого року життя

Резюме. Харчові звички, сформовані в ранньому віці, можуть впливати на метаболізм та стан здоров'я у дорослому віці. Період введення першого прикорму — це час, коли дитина знайомиться з новою їжею, відмінною від материнського молока, і формує нову харчову модель, зазвичай притаманну її сім'ї. Цей період є важливим у переході немовляти від годування молоком до дорослої їжі і необхідний як для забезпечення поживними речовинами для росту організму, так і для психомоторного та соціального розвитку. Терміни введення прикорму та спосіб годування змінювалися з плином часу. Сучасні літературні дані свідчать про зростання інтересу та занепокоєння наукової спільноти щодо впливу термінів та способів прикорму на початок розвитку низки захворювань, таких як залізодефіцитна анемія, ожиріння, алергічні захворювання, целиакія, цукровий діабет та ін. Харчові вподобання, сформовані в ранньому дитячому віці, впливають на стан здоров'я та модель харчової поведінки в дорослому житті.

Ключові слова: прикорм; харчування немовлят; грудне вигодовування; харчова поведінка

Вступ

Правильне харчування на першому році життя — це перш за все забезпечення енергетичних потреб та необхідних поживних речовин, які, у свою чергу, забезпечують оптимальний фізичний та психомоторний розвиток дитини. Харчування в цей період також має значення для так званого метаболічного (харчового) програмування. Цим терміном позначають вплив факторів навколишнього середовища, включно з харчуванням, у критичні періоди життя (наприклад, у період раннього антенатального та постнатального розвитку) на індивідуальний розвиток та ризик розвитку хвороби в наступні роки життя. Неправильна кількість поживних речовин або неправильний час і спосіб їх введення може назавжди змінити метаболізм і перебіг фізіологічних процесів, збільшуючи ризик таких захворювань, як цукровий діабет, ожиріння, артеріальна гіпертензія, алергічні та серцево-судинні захворювання [1–4].

Поради нутриціологів щодо прикорму різко змінилися за останнє десятиліття, оскільки наука про харчування прогресує і демонструє важливість правильного вигодо-

вування протягом перших місяців після періоду виключно грудного вигодовування.

Міжнародний дитячий фонд ООН (ЮНІСЕФ) підкреслив вирішальну роль грудного вигодовування та прикорму як профілактичного втручання з найбільш значним впливом на виживання, подальший ріст та розвиток дитини, а також харчову поведінку в дорослому житті [5].

Згідно з визначенням ВООЗ (2002), прикорм — це процес вигодовування, який починається, коли грудного молока вже недостатньо для задоволення харчових потреб немовлят, тобто це всі інші необхідні продукти харчування та рідини, окрім грудного молока [6]. Однак слід мати на увазі, що, згідно з останніми рекомендаціями Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) 2017 року, молочні суміші не є компонентом прикорму, оскільки вони за складом та властивостями наближені до грудного молока і часто використовуються з першого дня життя немовляти. Тому вигодовування молочними сумішами за своїм принципом є аналогом природного вигодовування [7].

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Няньковський Сергій Леонідович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: nianksl@gmail.com; контактний тел.: +380322917851

For correspondence: Serhii Nyankovskyy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nianksl@gmail.com; phone: +380322917851

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

Терміни введення першого прикорму

Рекомендації щодо термінів введення прикорму дітям першого року життя дещо різняться. Зокрема, позиція ВООЗ залишається незмінною і рекомендує виключно грудне вигодовування до 6 місяців життя дитини з подальшим введенням прикорму разом із продовженням грудного вигодовування до 2 років і більше [5, 6].

Наукові дослідження та систематичні огляди показали кілька коротко- та довгострокових переваг пов'язаних із грудним вигодовуванням, таких як зниження ризику смерті серед дітей, що перебувають на грудному вигодовуванні, захист від діареї, середнього отиту та респіраторних інфекцій, а також зниження шансів зайвої ваги та ожиріння, діабету та артеріальної гіпертензії у подальшому житті. На думку експертів ВООЗ, за умов раціонального харчування матері, виключно грудне вигодовування до 6 місяців життя здорової доношеної дитини повністю задовольняє її потреби в енергії, білку та низці вітамінів і мінералів [8–12].

Чинний у нашій країні «Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» (наказ МОЗ № 149 від 20.03.2008 р.) [13] дублює позицію ВООЗ і рекомендує вводити прикорм не раніше повних 6 місяців життя немовляти. При цьому слід оцінити фізіологічну готовність немовляти до вигодовування додатковими продуктами.

Разом із тим, відповідно до останніх рекомендацій ESPGHAN та Європейського управління з безпеки харчових продуктів (EFSA) 2017 року, функції шлунково-кишкового тракту та нирок у дітей грудного віку достатньо зрілі приблизно з кінця 4-го місяця (17 тижнів) для засвоєння прикорму, а в 5–6 місяців (26 тижнів) у них наявні відповідні моторні навички, щоб безпечно впоратися з твердою їжею. Тому для дітей з країн Європейського регіону рекомендовано вводити прикорм не раніше кінця 17-го тижня (початок 5-го місяця) і не пізніше 26-го тижня життя (початок 7-го місяця). Експерти ESPGHAN підтримують позицію ВООЗ щодо переваг грудного вигодовування та визначають поєднання грудного вигодовування з продуктами прикорму як основну мету раціонального харчування немовлят після 6 місяців життя [7, 14].

Також слід пам'ятати, що при певних патологічних станах дефіцит мікронутрієнтів у немовлят може виникати раніше і потребувати корекції за допомогою продуктів прикорму. На думку деяких експертів, виключно грудне вигодовування до 6-місячного віку дитини не завжди здатне забезпечити її достатньою кількістю мікронутрієнтів [15, 16], а тривале, понад 6 місяців, може викликати певні відхилення у нутритивному забезпеченні дитячого організму. Було доведено, що у дітей, які перебували на виключно грудному вигодовуванні довше 6 місяців, у другому півріччі життя відзначався високий ризик недостатності мікроелементів, у першу чергу дефіцит заліза та цинку, а також сповільнення темпів росту [17].

За результатами останніх досліджень встановлено, що відтерміноване введення прикорму може збільшити ризик алергії [18], а раннє введення у віці від чотирьох до шести місяців, навпаки, може знижувати ризик алергічної патології [19]. Таким чином, прикорм, включно з

алергенними продуктами, можна вводити в раціон дітей стандартного або низького ризику будь-коли в межах 4–6-місячного віку. Тим не менш, все ще можливо, що деякі діти з цієї групи матимуть алергічні реакції при введенні цих продуктів, оскільки деякі немовлята вже мають алергію на такі продукти, як яйця, у віці від чотирьох до шести місяців [20].

Своєчасне введення прикорму допомагає забезпечити зростаючі енергетичні потреби немовляти, а також є джерелом заліза, вітамінів та мікроелементів і готує дитину до більш різноманітної дієти [21]. При цьому для адекватного засвоєння важливо вводити вікові продукти правильної консистенції та шляхом, що відповідає віку і психофізіологічному розвитку дитини [14].

Ознаки готовності дитини до введення прикорму

Введення твердої їжі слід відкладати, поки немовля не зможе сидіти з підтримкою та добре контролювати голову і шию [23]. Більшість матерів можуть легко та правильно визначити цей етап розвитку. При цьому немовлята, які можуть сидіти з підтримкою, зазвичай вже мають і інші навички, необхідні для успішного вживання твердої їжі, а саме:

- здатність вказувати на бажання їсти (відкривши рот і нахилившись вперед) і ситість (нахилившись назад або відвернувшись). Зазвичай це досягається у віці від п'яти до шести місяців;
- здатність проштовхувати їжу язиком до задньої частини глотки для проковтування;
- згасання виштовхувального рефлексу (зазвичай це відбувається у віці 4–5 міс.). Цей рефлекс передбачає підняття язика і виштовхування ним будь-якого предмета, який потрапляє між губами дитини [23];
- готовність до сприйняття продуктів різної консистенції та текстури (дитина кладе до рота свої руки, іграшки, досліджує різні способи жування цих предметів).

Основні принципи введення прикорму

Вид прикорму, що пропонується немовлятам різних країн, значною мірою залежить від культурних особливостей, традицій та індивідуальних вподобань. Важливо пам'ятати, що терміни та вибір послідовності введення продуктів для першого прикорму повинні визначатись лікарем індивідуально, залежно від особливостей та потреб дитини [7, 24, 25].

Потреби в енергії для немовлят змінюються залежно від віку:

- від 0 до 2 місяців — від 100 до 110 ккал/кг на добу;
- від 3 до 5 місяців — від 85 до 95 ккал/кг на добу;
- від 6 до 8 місяців — від 80 до 85 ккал/кг на добу;
- від 9 до 11 місяців — 80 ккал/кг на добу.

Фактичні потреби в енергії для немовлят відрізняються залежно від індивідуальних особливостей, включаючи медичні потреби та темпи розвитку.

Так, на енергетичні потреби впливає кількість годувань, кількість споживаної їжі, енергетична цінність споживаної їжі та розмір порцій [26]. Немовлята мають вроджену здатність саморегулювати споживання енергії (наприклад, вони споживають більші порції, коли їх

годують рідше; споживають менші порції поживнішої їжі) [26, 27]. Однак на вроджену саморегуляцію можуть впливати фактори, що порушують харчову поведінку (наприклад, примусове годування, зменшені об'єми їжі, фактори навколишнього середовища) [26, 28].

Слід пам'ятати, що харчові звички та вподобання, набуті немовлям під час ведення прикорму, здатні зберігатись у дошкільному та шкільному віці [29–31], тому не рекомендується додавати цукор та сіль в їжу і бажано уникати надалі в житті дитини дуже солоної їжі та солодошів [33].

Продукти прикорму слід давати дитині в поєднанні з грудним молоком або дитячою сумішшю для забезпечення повного спектра мікронутрієнтів, необхідних для росту та розвитку немовляти [22]. При цьому розширення дієти не означає, що слід повністю припинити грудне вигодовування — його потрібно продовжувати настільки довго, наскільки цього бажують мати та дитина [6, 34].

За даними наукових досліджень останніх років, відомо:

- вчасне введення певних продуктів з прикормом на першому році життя впливає на розвиток харчових вподобань у майбутньому;

- немовлята, які перебувають на грудному вигодовуванні, краще сприймають нові смаки [35];

- у немовлят сприйняття смакових властивостей овочів відбувається складніше, ніж фруктів. Однак методична багаторазова пропозиція різних овочів дозволяє виробити звикання до цих смаків у дитини [36, 37];

- з огляду на більшу складність сприйняття смаку овочів їх слід вводити в раціон немовляти перед фруктами, а фрукти (які мають приємніший смак) — лише приблизно через 2 тижні, продовжуючи давати овочі;

- введення прикорму слід починати з монокомпонентних страв. Продукти слід вводити по черзі з інтервалом у три-п'ять днів, щоб мати можливість ідентифікувати харчову непереносимість [13, 22].

Розмір порцій для продуктів прикорму є дуже індивідуальним і залежить від багатьох факторів. Тому на сьогодні немає чітких вимог до об'ємів прикорму, які пропонуються немовлятам. Але слід пам'ятати, що перегодовування в ранньому віці може викликати надмірне збільшення ваги і мати віддалені наслідки [38, 39]. Немовляти слід дозволити припинити їсти, якщо воно демонструє ситість (наприклад, відвертається від ложки) [22].

Не можна змушувати дитину їсти якомога більше перед сном у надії, що вона буде спати всю ніч. У немовлят є вроджена здатність регулювати споживання енергії, а примусове годування може призвести до переїдання і подальших розладів метаболізму [40].

Загалом етап введення прикорму має на меті до кінця першого року життя познайомити немовля з різноманітними продуктами харчування, смаками та текстурами і разом з тим забезпечити харчові та енергетичні потреби.

Вибір продуктів для першого прикорму Злаки

За даними мультицентрового дослідження, в Україні серед дітей раннього віку у 68,29 % має місце недостатнє вживання заліза, у 47,12 % спостерігається дефіцит заліза та 4,8 % мають залізодефіцитну анемію [41].

Монокомпонентні зернові каші для немовлят є хорошим вибором для першого прикорму, оскільки вони забезпечують додаткову енергію, а також поповнюють запаси заліза в організмі. Тому введення злакових каш є важливим на початку прикорму, у кінці першого півріччя життя немовляти, коли внутрішні резерви заліза у нього вичерпуються [7, 22, 42].

Крім того, що злаки забезпечують енергетичні потреби за рахунок значної кількості вуглеводів (крохмалю та клітковини) та білків, вони також є джерелом вітамінів групи В, міді, цинку, калію, фосфору і біологічно активних сполук.

Неперетравні вуглеводи, що в значній кількості містяться у злакових кашах, відповідають за розвиток мікробіоти шляхом збільшення популяції представників роду *Bacteroides*. Так, під впливом злаків у дослідженні *in vitro* в слизовій оболонці товстого кишечника немовлят було виявлено кількісні та якісні зміни мікробіому, який ставав схожим на дорослий тип [43].

Під час іншого дослідження було виявлено, що більша частка складних вуглеводів у кашах для прикорму призводить до вищої ферментативної активності кишкової мікробіоти немовлят віком від 6 до 10 місяців [44].

Злакові каші мають м'який смак, ніжну текстуру та відповідну консистенцію, яка забезпечує плавний перехід від молока до твердої їжі на початку прикорму [45].

Незважаючи на важливу роль злаків для немовлят та дітей раннього віку, міжнародні педіатричні організації досі не досягли єдиної думки щодо адекватного споживання зернових, типу круп та ступеня їх переробки (цільнотернові чи рафіновані крупи). Вибір крупи для першого прикорму значною мірою залежить від культурних вподобань та традицій певної території. У країнах Європейського регіону кашами першого вибору зазвичай є рисова, кукурудзяна, гречана, вівсяна [46–48].

Рисова каша часто пропонується першою, оскільки вона найменш алергенна і легкодоступна. Однак слід пам'ятати, що рис може містити в своєму складі підвищені концентрації миш'яку. Це зумовлено тим, що під час вирощування рис поглинає миш'як із ґрунту швидше, ніж інші злаки. З 2015 року діє Положення Комісії Європейського Союзу щодо максимального рівня неорганічного миш'яку в рисі та продуктах, що містять рис, включно з рисом, призначеним для виробництва продуктів харчування для немовлят та маленьких дітей [49–51]. Це важливо через потенційний канцерогенний вплив неорганічного миш'яку. Відповідно до позиції ESPGHAN, у харчуванні немовлят не слід використовувати рідкі рисові продукти. Зменшити ризики, пов'язані з вживанням миш'яку, можна шляхом розширення раціону за рахунок інших злакових культур (гречаної, кукурудзяної, вівсяної) та відповідного контролю сировини.

Кашу можна приготувати, додавши грудне молоко, суміш для немовлят або кип'ячену воду. Злакову кашу слід пропонувати спочатку в невеликій кількості (1 чайна ложка) у кінці грудного вигодовування або годування з пляшечки. Кількість каші слід поступово збільшувати до цільового об'єму, який становить приблизно 1/2 склянки на день у віці від 6 до 8 місяців.

Кашу слід давати дитині з ложечки. Годування ложкою стимулює моторну функцію ротової порожнини і позитивно впливає на розвиток мовлення. Злакові каші не можна давати із пляшечки, за винятком випадків, коли це показано з медичної точки зору при гастроезофагеальному рефлюксі. Годування кашею з пляшечки відкладає можливість навчитися їсти з ложечки, а також може сприяти розвитку ожиріння, збільшуючи калорійність суміші або змішуючи сигнали організму про ситість і спрагу.

При виборі каші для прикорму, відповідно до рекомендацій ВООЗ, «Клінічного протоколу догляду за дитиною віком до 3 років» та спеціалістів з дитячого харчування [6, 13, 52–54], слід надавати перевагу продукції промислового виробництва, оскільки при її виготовленні враховуються вікові потреби немовлят і вона має низьку суттєвих переваг. Як відомо, цільні крупи мають досить насичений вітамінний склад, однак під час варіння каші в домашніх умовах кількість вітаміну С в ній зменшується приблизно на 50–70 %, вітамінів групи В — на 25–30 %, тому така каша не завжди здатна забезпечити добові вітамінні потреби малюків. Промислові каші для першого прикорму мають стабільний збалансований склад, збагачені вітамінами та мінералами для комфортного травлення та розвитку немовляти [52]. Вони мають оптимальний ступінь подрібнення, відповідно до жувальних навиків малюка, якого складно досягнути при самостійному приготуванні в домашніх умовах.

У промислових дитячих кашах сировина проходить детальну перевірку на наявність шкідливих домішок (пестицидів, важких металів, афлатоксинів та ін.) та відповідність вимогам до дитячого харчування [54].

Глютен

Відповідно до результатів сучасних досліджень, на сьогодні не доведено асоціації між відтермінованим введенням глютенісних продуктів і зниженням частоти алергічних захворювань у дітей [55, 56]. Водночас слід пам'ятати, що відтерміноване введення прикорму може збільшити ризик алергії у дітей з групи ризику [18].

Згідно із сучасними рекомендаціями ESPGHAN, глютен можна і потрібно вводити в раціон дітей одночасно з іншими продуктами для прикорму у віці від 17 тижнів (5-й місяць) до 12 місяців, поєднуючи з материнським молоком [7]. Разом з тим слід уникати вживання великої кількості глютену в перші місяці його введення, але достеменно невідомо, яка його кількість є оптимальною. Тому об'єми манної каші і хліба у дитини першого року життя варто обмежувати.

М'ясо

Важливо пам'ятати, що починаючи з 6 місяців у зв'язку з підвищеним ризиком залізодефіцитної анемії всі немовлята повинні отримувати з прикормом продукти, що містять залізо: м'ясо, рибу у вигляді пюре і/або збагачені залізом злакові каші [13, 22, 34].

Бажано вводити в першу чергу м'ясні пюре, оскільки м'ясо містить гемове залізо, яке має кращу біодоступність і покращує всмоктування негемового заліза. Важливо вчасно ввести м'ясо в раціон дитини з огляду на те,

що воно не лише забезпечує потребу в залізі, а й містить цинк, ціанокобаламін, повноцінний білок, карнітин. Немає даних про точні терміни для введення різних сортів м'яса, але нутриціологи рекомендують у першу чергу давати дитині м'ясо домашньої птиці (індик, качка, гуска, курка), а також яловичину, кролика, ягнятину.

Не рекомендовано давати дітям м'ясо з підозрілих джерел походження, домашніх угідь, яке не пройшло відповідної ветеринарної експертизи. Слід надавати перевагу м'ясним пюре промислового виробництва, призначеним для дитячого харчування. Не рекомендовано немовлятам і дітям до 3 років давати субпродукти, ковбаси, в'ялене, копчене м'ясо та сосиски.

Комітет з питань харчування Американської академії педіатрії рекомендує немовлятам злаки та м'ясне пюре як ідеальні продукти для першого прикорму; після того, як ці продукти буде введено, можна додавати до раціону перетерті фрукти та овочі [22].

Овочі та фрукти

У віці від 8 до 12 місяців батьки повинні пропонувати дитині фрукти та овочі принаймні один раз на день. Якщо дитина відмовляється їсти певний продукт, слід пропонувати його повторно, під час наступних прийомів їжі.

Введення в прикорм овочів та фруктів слід також починати з монокомпонентних пюре, які потрібно вводити з інтервалом 3–5 днів, щоб оцінити толерантність у дитини до кожного з продуктів [22].

Комбінувати продукти (наприклад, фрукти та злаки, м'ясо та овочі) можна після того, як мати переконається, що дитина добре сприймає окремі компоненти. Різноманітність продуктів при введенні прикорму є ключовим моментом, який допомагає підібрати оптимальний раціон для немовляти. На сьогодні не існує доказів, що овочі слід пропонувати дитині частіше, ніж фрукти. У немовлят прихильність до нових продуктів зростає при повторних годуваннях цими продуктами, тому для повного прийняття нової страви може знадобитися до 15 годувань. Грудне вигодовування може сприяти прийняттю прикорму внаслідок різноманітності смаків, що передаються через жіноче молоко [57]. За даними дослідження, проведеного в США у 2012 році, було встановлено, що споживання немовлятами фруктів та овочів рідше одного разу на день було пов'язане з нечастим споживанням фруктів та овочів у 6-річному віці [58]. В іншому дослідженні шестирічні діти, яким при введенні прикорму на першому році життя пропонували різноманітні овочі, у подальшому охочіше пробували нові види овочів, їли їх у більших кількостях і загалом більше любили нові овочі, ніж діти, які їх вживали мало на початку прикорму [59].

Продукти, яких слід уникати під час введення прикорму

У годуванні немовлят віком до 1 року слід уникати певних продуктів. Зокрема, це тверді, круглі продукти (наприклад, горіхи, виноград, сира морква), які можуть призвести до асфіксії, і мед (через підвищений ризик ботулізму у дітей першого року життя).

Крім того, Американська академія педіатрії (AAP) пропонує уникати немодифікованого коров'ячого молока у немовлят віком до 12 місяців. Це пов'язано з підвищеним білковим навантаженням, ризиком мікрокровотеч зі шлунково-кишкового тракту, розвитку дефіциту заліза та харчової алергії [22]. Комітет з харчування ESPGHAN не рекомендує використовувати цільне коров'яче молоко як основний щоденний напій, але дозволяє додавати його в невеликих кількостях до страв прикорму [7].

Високоалергенні продукти (наприклад, яйця, риба, арахіс/арахісове масло, горіхи) можна вводити немовлятам у віці від чотирьох до шести місяців, навіть якщо дитина перебуває у групі ризику щодо алергічних захворювань, за умови усунення небезпеки асфіксії (наприклад, використовуючи тонкий шар арахісового масла або пюре з арахісу/арахісового масла з фруктами чи овочами). Раніше пропонувалося відтерміноване введення високоалергенних продуктів як спосіб профілактики алергії у дітей з високим ризиком (тих, у кого є родичі першої лінії з документально підтвердженою алергічною патологією). Однак різні професійні групи, включно з Комітетом з харчування AAP, Секцією з алергії та імунології AAP та Комітетом ESPGHAN з питань харчування, не знайшли переконливих доказів того, що ця практика має значний превентивний ефект [60, 61].

Фруктовий сік зазвичай не рекомендовано пропонувати немовлятам молодше 12 місяців. Немовлятам віком від 6 до 12 місяців краще вживати фруктові пюре, а не 100% фруктовий сік, якщо тільки сік не є необхідним з медичної точки зору. Фруктові соки не мають жодної користі для здорових немовлят і можуть викликати несприятливі наслідки, такі як недоїдання, надмірне харчування, діарея, метеоризм та карієс зубів. У випадку медичних показань (наприклад, для лікування запорів чи для кращого засвоєння заліза у дітей із залізодефіцитом) слід пропонувати 100% фруктовий сік, а не «фруктові напої», які містять підсолоджувачі та ароматизатори, і пропонувати їх з чашки, якщо дозволяє вік дитини [62, 63].

Сік повинен бути пастеризованим, промислового виробництва, оскільки непастеризований фруктовий сік може містити патогенні бактерії (наприклад, кишкову паличку).

Висновки

1. Адекватне споживання грудного молока або молочних сумішей для немовлят повністю задовольняє харчові потреби немовлят у перші шість місяців життя. До кінця першого року життя більшість здорових немовлят повинні задовольняти приблизно половину своїх енергетичних потреб за рахунок продуктів прикорму.

2. Введення прикорму рекомендоване у віці від 17 до 26 тижнів, за умови, що немовля може сидіти без підтримки у спеціальному кріслі для годування та добре тримає голову. Для забезпечення повноцінного спектра поживних речовин, необхідних для росту, розвитку та здоров'я немовлят, продукти прикорму слід поєднувати з грудним молоком або сумішшю для немовлят.

3. Прикорм слід пропонувати за допомогою ложки, не варто додавати продукти прикорму у пляшечку, якщо для цього немає медичних показань.

4. Спочатку вводяться монокомпонентні продукти. Як перший прикорм рекомендовано вводити м'ясні пюре та злакові каші. Після цього можна додати пюре з фруктів та овочів. Перевагу слід надавати продуктам промислового виробництва.

5. Цільне коров'яче молоко та фруктові соки не рекомендовані для дітей до 1 року. Не рекомендується додавати цукор і сіль до прикорму. Слід уникати меду та продуктів, які можуть спричинити асфіксію.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Mantzoros C.S., Rifas-Shiman S.L., Williams C.J. et al. Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics*. 2009. 123. 682-689. doi: 10.1542/peds.2008-0343.
2. Gillman M.W., Ludwig D.S. How early should obesity prevention start? *N. Engl. J. Med.* 2013. 369. 2173-5. doi: 10.1056/NEJMp1310577. PMID: 24224559.
3. Fall C.H.D., Kumaran K. Metabolic programming in early life in humans. *Philos Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2019. 374(1770). 20180123. doi: 10.1098/rstb.2018.0123.
4. Koletzko B., Symonds M.E., Olsen S.F. Programming research: where are we and where do we go from here? *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. 94. 2036-2043. doi: 10.3945/ajcn.111.018903
5. Zakarija-Grković I., Cattaneo A., Bettinelli M.E. et al. Are our babies off to a healthy start? The state of implementation of the Global strategy for infant and young child feeding in Europe. *Int. Breastfeed J.* 2020. 15. 51. <https://doi.org/10.1186/s13006-020-00282-z>.
6. World Health Organisation Global Strategy for Infant and Young Child Feeding. Geneva: WHO; 2003.
7. Fewtrell M., Bronsky J., Campoy C. et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. 64. 119.
8. Horta B.L., Victora C.G. Short-term effects of breastfeeding: a systematic review of the benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality. Geneva: World Health Organization, 2013. 54 p.
9. Koletzko B. Family-Larsson-Rosenquist-Foundation. Why breastfeeding? *Breastfeeding and Breast Milk — From Biochemistry to Impact*. Stuttgart: Thieme; 2018. 78-89. doi: 10.1097/MPG.0000000000002912. PMID: 33093377.
10. Horta B.L., Victora C.G. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review. Geneva: World Health Organization, 2013. 74 p.
11. Rito A.I., Buoncrisiano M., Spinelli A. et al. Association between characteristics at birth, breastfeeding and obesity in 22 countries: the WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative — COSI 2015/2017. *Obesity Facts*. 2019. 12. 226-243. doi: 10.1159/000500425.
12. Prell C., Koletzko B. Breastfeeding and complementary feeding — recommendations on infant nutrition. *Dtsch Arztebl Int.* 2016. 113. 435-344. doi: 10.3238/arztebl.2016.0435.
13. Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років (наказ МОЗ України № 149 від 20.03.2008 р.). <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0149282-08#Text>.
14. Castenmiller J., de Henauw S., Hirsch-Ernst K.I. et al. Appropriate age range for introduction of complementary feeding into an

infant's diet. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). EFSA J. 2019 Sep. 17(9). e05780. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5780>.

15. Kramer M.S., Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. A systematic review. Department of Nutrition for Health and Development (NHD) World Health Organization, 2002; Switzerland. WHO/NHD/01.08. doi: 10.1007/978-1-4757-4242-8_7.

16. Chantry C.J., Howard C.R., Auinger P. Full breastfeeding duration and risk for iron deficiency in U.S. infants. *Breastfeed Med.* 2007. 2. 63-73. doi: 10.1089/bfm.2007.0002.

17. Krebs N.F., Hambidge K.M. Complementary feeding: clinically relevant factors affecting timing and composition. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. 85. 639S-645S. doi: 10.1093/ajcn/85.2.639S.

18. Zutavern A., von Mutius E., Harris J. et al. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch. Dis. Child.* 2004. 89. 303. doi: 10.1136/adc.2002.025353.

19. Ierodiakonou D., Garcia-Larsen V., Logan A. et al. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016. 316. 1181. doi: 10.1001/jama.2016.12623.

20. Bellach J., Schwarz V., Ahrens B. et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. 139. 1591-1599. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.045. Epub 2016 Aug 12.

21. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012. 129. e827.

22. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Complementary feeding. In: *Pediatric Nutrition*, 8th ed., Kleinman R.E., Greer F.R. (Eds). American Academy of Pediatrics, Itasca, IL, 2019. P. 163.

23. Perkin M.R., Bahnson H.T., Logan K. et al. Association of Early Introduction of Solids With Infant Sleep: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2018. 172(8). e180739. Epub 2018 Aug 6. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0739.

24. Mennella J.A., Ziegler P., Briefel R., Novak T. Feeding Infants and Toddlers Study: the types of foods fed to Hispanic infants and toddlers. *J. Am. Diet Assoc.* 2006. 106. S96. doi: 10.1016/j.jada.2005.09.038.

25. Koletzko B., Hirsch N.L., Jewell J.M. et al. National Recommendations for Infant and Young Child Feeding in the World Health Organization European Region. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020. 71(5). 672-678. doi: 10.1097/MPG.0000000000002912.

26. Fox M.K., Devaney B., Reidy K. et al. Relationship between portion size and energy intake among infants and toddlers: evidence of self-regulation. *J. Am. Diet Assoc.* 2006. 106. 77-83. doi: 10.1016/j.jada.2005.09.039.

27. Fomon S.J. Taste acquisition and appetite control. *Pediatrics*. 2000. 106. 1278. PMID: 11061823.

28. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), World Health Organization (WHO) and United Nations University (UNU): Human Energy Requirements. Chapter 3: Energy requirements of infants from birth to 12 months. Available at: www.fao.org/docrep/007/y5686e/y5686e05.htm (Accessed on July 2021).

29. Park S., Pan L., Sherry B., Li R. The association of sugar-sweetened beverage intake during infancy with sugar-sweetened beverage intake at 6 years of age. *Pediatrics*. 2014. 134 Suppl. 1. S56. doi: 10.1542/peds.2014-0646F. PMID: 25183752; PMCID: PMC4258849.

30. Grimm K.A., Kim S.A., Yaroch A.L., Scanlon K.S. Fruit and vegetable intake during infancy and early childhood. *Pediatrics*. 2014. 134 Suppl. 1. S63-9. doi: 10.1542/peds.2014-0646K.

31. Maier-Nöth A., Schaal B., Leathwood P., Issanchou S. The Lasting Influences of Early Food-Related Variety Experience: A Longi-

tudinal Study of Vegetable Acceptance from 5 Months to 6 Years in Two Populations. *PLoS One*. 2016. 11. e0151356. doi: 10.1371/journal.pone.0151356. PMID: 26968029; PMCID: PMC4788196.

32. Global nutrition monitoring framework: operational guidance for tracking progress in meeting targets for 2025. World Health Organization, Geneva, 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513609> (Accessed on 20 July 2021).

33. Mis N.F., Braegger C., Bronsky J. et al. Sugar in Infants, Children and Adolescents: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. 65. 681. doi: 10.1097/MPG.0000000000001733. PMID: 28922262.

34. Szajewska H., Socha P., Horvath A. et al. Zasady żywienia zdrowych niemowląt. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci. *Standardy medyczne/Pediatrica*. 2021. 18. 805-822.

35. Venter C., Greenhawt M., Meyer R.W. et al. EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: Novel concepts and implications for studies in allergy and asthma. *Allergy*. 2020. 75. 497-523. doi: 10.1111/all.14051.

36. Remy E., Issanchou S., Chabanet C. et al. Repeated exposure of infants at complementary feeding to a vegetable purée increases acceptance as effectively as flavor-flavor learning and more effectively than flavor-nutrient learning. *J. Nutr.* 2013. 143. 1194-1200. doi: 10.3945/jn.113.175646.

37. Caton S.J., Ahern S.M., Remy E. i wsp. Repetition counts: repeated exposure increases intake of a novel vegetable in UK pre-school children compared to flavour-flavour and flavour-nutrient learning. *Br. J. Nutr.* 2013. 109. 2089-2097. doi: 10.1017/S0007114512004126. Epub 2012 Oct 30. PMID: 23110783.

38. Baird J., Fisher D., Lucas P. et al. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ*. 2005. 331. 929. doi: 10.1136/bmj.38586.411273.E0.

39. Ong K.K., Loos R.J. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr.* 2006. 95. 904.

40. Smego A., Woo J.G., Klein J. et al. High Body Mass Index in Infancy May Predict Severe Obesity in Early Childhood. *J. Pediatr.* 2017. 183. 87-93. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.020.

41. Nyankovsky S., Shadrin O., Klymenko V. et al. Nutritional deficiencies in children of the first 3 years of life in Ukraine. *Badania Naukowe w rehabilitacji: pod redakcją naukową Teresy Pop*. Rzeszów: Wydawnictwo uniwersytetu Rzeszowskiego. 2014. 176-185.

42. Finn K., Callen C., Bhatia J., Reidy K., Bechard L.J., Carvalho R. Importance of Dietary Sources of Iron in Infants and Toddlers: Lessons from the FITS Study. *Nutrients*. 2017. 9(7). 733. doi: 10.3390/nu9070733. PMID: 28696361; PMCID: PMC5537847.

43. Gamage H.K.A.H., Tetu S.G., Chong R.W.W., Ashton J., Parker N.H., Paulsen I.T. Cereal products derived from wheat, sorghum, rice and oats alter the infant gut microbiota in vitro. *Sci. Rep.* 2017 Oct 30. 7(1). 14312. doi: 10.1038/s41598-017-14707-z. PMID: 29085002; PMCID: PMC5662621.

44. Bernal M.J., Periago M.J., Martínez R. et al. Effects of infant cereals with different carbohydrate profiles on colonic function — randomised and double-blind clinical trial in infants aged between 6 and 12 months — pilot study. *Eur. J. Pediatr.* 2013 Nov. 172(11). 1535-42. doi: 10.1007/s00431-013-2079-3. Epub 2013 Jun 29. PMID: 23812516.

45. Nicklaus S., Demonteil L., Tournier C. *Modifying Food Texture*. Woodhead Publishing; Cambridge, UK: 2015. *Modifying the texture of foods for infants and young children*; p. 187-222.

46. O'Donovan S.M., Murray D.M., Hourihane J.O., Kenny L.C., Irvine A.D., Kiely M. Adherence with early infant feeding and complementary feeding guidelines in the Cork BASELINE Birth Cohort Study. *Public Health Nutr.* 2015. 18(15). 2864-73. doi: 10.1017/S136898001500018X.
47. Nwaru B.I., Takkinen H.M., Niemelä O. et al. Introduction of complementary foods in infancy and atopic sensitization at the age of 5 years: timing and food diversity in a Finnish birth cohort. *Allergy.* 2013 Apr. 68(4). 507-16. doi: 10.1111/all.12118. Epub 2013 Feb 15. PMID: 23510377.
48. AECOSAN Consumo gramos/día (Base: Población Infantil de 12–35 meses) [(accessed on 14 July 2021)]; Available online: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/evaluacion_riesgos/Consumo_12_36_meses.pdf.
49. Commission Regulation (EU) 2015/1006 of 25 June 2015 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels of inorganic arsenic in foodstuffs (Text with EEA relevance). *OJ L.* 161. 26.6.2015. 14–16 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2015:161:FULL&from=PL> (Accessed on 01 Aug 2021).
50. Scientific Report of EFSA. Dietary exposure to inorganic arsenic in the European population. European Food Safety Authority. EFSA. J. 2014. 12. 3597.
51. Hojsak I., Braegger C., Bronsky J. et al. Arsenic in rice: a cause for concern. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015. 60. 142-145. doi: 10.1097/MPG.0000000000000502.
52. World Health Organization Regional Office for Europe. Commercial Foods for Infants and Young Children in the WHO European Region: A Study of the Availability, Composition and Marketing of Baby Foods in Four European Countries. WHO Regional Office for Europe; Copenhagen, Denmark: 2019.
53. Finn K., Callen C., Bhatia J., Reidy K., Bechard L.J., Carvalho R. Importance of Dietary Sources of Iron in Infants and Toddlers: Lessons from the FITS Study. *Nutrients.* 2017 Jul 11. 9(7). 733. doi: 10.3390/nu9070733. PMID: 28696361; PMCID: PMC5537847.
54. European Commission Commission Directive 2006/125/EC on Processed Cereal-Based Foods and Baby Foods for Infants and Young Children. Available online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32006L0125> (Accessed on 20 July 2021).
55. Grimshaw K.E., Maskell J., Oliver E.M. et al. Introduction of complementary foods and the relationship to food allergy. *Pediatrics.* 2013. 132. e1529-38. doi: 10.1542/peds.2012-3692.
56. Lucciolli S., Zhang Y., Verrill L., et al. Infant feeding practices and reported food allergies at 6 years of age. *Pediatrics.* 2014. 134 Suppl. 1. S21-28. doi: 10.1542/peds.2014-0646E.
57. Forestell C.A., Mennella J.A. Early determinants of fruit and vegetable acceptance. *Pediatrics.* 2007 Dec; 120(6). 1247-54. doi: 10.1542/peds.2007-0858. PMID: 18055673; PMCID: PMC2268898.
58. Grimm K.A., Kim S.A., Yaroch A.L., Scanlon K.S. Fruit and vegetable intake during infancy and early childhood. *Pediatrics.* 2014 Sep. 134 (Suppl. 1). S63-9. doi: 10.1542/peds.2014-0646K. PMID: 25183758; PMCID: PMC4258845.
59. Maier-Nöth A., Schaal B., Leathwood P., Issanchou S. The Lasting Influences of Early Food-Related Variety Experience: A Longitudinal Study of Vegetable Acceptance from 5 Months to 6 Years in Two Populations. *PLoS One.* 2016 Mar 11. 11(3). e0151356. doi: 10.1371/journal.pone.0151356. PMID: 26968029; PMCID: PMC4788196.
60. Du Toit G., Sayre P.H., Roberts G. et al. Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N. Engl. J. Med.* 2016. 374. 1435-43. doi: 10.1056/NEJMoa1514209.
61. Perkin M.R., Logan K., Tseng A. et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N. Engl. J. Med.* 2016. 374. 1733-43. doi: 10.1056/NEJMoa1514210.
62. Heyman M.B., Abrams S.A. Section on gastroenterology, hepatology, and nutrition, committee on nutrition. Fruit Juice in Infants, Children, and Adolescents: Current Recommendations. *Pediatrics.* 2017. 139(6). e20170967. doi: 10.1542/peds.2017-0967. PMID: 28562300.
63. Powers J.M., Buchanan G.R., Adix L. et al. Effect of Low-Dose Ferrous Sulfate vs Iron Polysaccharide Complex on Hemoglobin Concentration in Young Children With Nutritional Iron-Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017. 317(22). 2297-2304. doi: 10.1001/jama.2017.6846. PMID: 28609534; PMCID: PMC5815003.

Отримано/Received 03.08.2021

Рецензовано/Revised 20.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 26.08.2021 ■

Information about authors

S. Nyankovsky, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0658-9253>
 O. Nyankovska, MD, PhD, Professor at the Department of pediatrics and neonatology of Faculty of postgraduate education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7683-9588>
 M. Yatsula, Associate Professor at the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3733-4907>
 O. Sadova, MD, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8871-4985>

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.L. Nyankovsky, O.S. Nyankovska, M.S. Yatsula, O.R. Sadova
 Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Modern approaches and some principles of complementary feeding in the first year of life

Abstract. Early life feeding habits may potentially alter future metabolism and health in adulthood. The period of the first complementary feeding is the time when children introduce new food different from breast milk and forms a new diet model for their family. This period is important in the transition of the baby from breastfeeding to adult food and is necessary both to provide nutrients for body growth and mental and social development. The timing of supplementation and model of complementary feeding

changed over time. Recent literature data show the growing interest and concern of the scientific community about the impact of terms and methods of supplementation on the onset of some diseases, such as iron deficiency anemia, obesity, allergic diseases, celiac disease, diabetes, and others. Nutritional preferences formed in early childhood impact health and eating patterns in adulthood.

Keywords: complementary feeding; baby feeding; breastfeeding; eating behaviour



УДК 616.24-008.4-056.3:613.84-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.5.2021.239717>

Котова Н.В., Старець О.О., Коваленко Д.А.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Вплив вторинного тютюнового диму на респіраторну патологію, сенсibiliзацію та розвиток алергічних захворювань у дітей раннього віку (огляд літератури)

Резюме. Поширеність активного куріння в Україні все ще значно перевищує середні світові показники, що, безумовно, є фактором ризику впливу вторинного тютюнового диму, або пасивного куріння, на дітей. У статті наведені дані літератури та поданий сучасний погляд на проблему впливу вторинного тютюнового диму на здоров'я дитячого населення. У педіатричній практиці патологічний вплив пасивного куріння на здоров'я дитини значущий вже на етапі її внутрішньоутробного розвитку. Історичні дані переконливо доводять зв'язок між антенатальною дією вторинного тютюнового диму та підвищенням ризику перинатальних втрат і ризиків перебігу вагітності — викидня, мертвородження та передчасних пологів. Ще у 1960–1970-х роках були отримані наукові докази асоціації між впливом тютюнового диму та ризиком синдрому раптової дитячої смерті у немовлят. У ранньому віці діти найбільш уразливі до негативного ефекту тютюнового диму, тому що мають більш тісний і тривалий контакт з батьками, особливо з матір'ю. Багатьма дослідженнями виявлено зв'язок між впливом вторинного тютюнового диму та патологією дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія), а також збільшенням тяжкості перебігу респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції (бронхіоліт). Численні літературні дані свідчать про асоціацію між дією пасивного куріння та частотою виникнення й тяжкістю проявів патології порожнини рота (карієс зубів) та середнього вуха (рецидивуючий та хронічний отит, виїт середнього вуха). Багатьма дослідженнями доведено вплив вторинного тютюнового диму на розвиток та тяжкість перебігу бронхіальної астми у дітей, проте наукові дані про причинний зв'язок тютюнового диму з іншими алергічними захворюваннями (атопічний дерматит, алергічний риніт і харчова алергія), що часто зустрічаються у дітей раннього віку і передують у «атопічному марші» бронхіальній астмі, є більш обмеженими та суперечливими. Пошук літератури здійснювався за допомогою бази даних PubMed.

Ключові слова: пасивне куріння; респіраторні симптоми та хвороби; IgE сенсibiliзація; харчова алергія; немовлята та малюки; огляд

За даними систематичного аналізу, опублікованого в журналі The Lancet (2021), у всьому світі в 2019 р. 1,14 мільярда (95% ДІ 1,13–1,16) осіб були активними курцями, які спожили 7,41 трлн сигарет/еквівалентів тютюну, а глобальна поширеність куріння серед дорослого населення дорівнювала серед жінок 6,62 % (95% ДІ 6,43–6,83) та серед чоловіків 32,7 % (95% ДІ 32,3–33,0).

Хоча поширеність куріння значно зменшилася з 1990 року як серед жінок (на 37,7 % [95% ДІ 35,4–39,9]), так і серед чоловіків (на 27,5 % [95% ДІ 26,5–28,5]) віком від 15 років, приріст населення призвів до значного збільшення загальної кількості активних курців. В Україні станом на 2019 р. поширеність активного куріння сягала серед жінок 14,4 % (95% ДІ 12,7–16,3) і

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Котова Наталія Володимирівна, доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики педіатрії, Одеський національний медичний університет, Валіковський провулок, 2, м. Одеса, 65082, Україна; e-mail: nvkotova@yahoo.com, контактний тел.: +38 (067) 748 26 70.

For correspondence: Nataliya Kotova, MD, Professor, Department of Propaedeutics of Pediatrics, Odessa National Medical University, Valikhovskiy lane, 2, Odessa, 65082, Ukraine; e-mail: nvkotova@yahoo.com; phone: +38 (067) 748 26 70.

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

серед чоловіків 42,0 % (95% ДІ 40,3–43,6) та порівняно з показниками 1990 р. знизилася на 7,85 % (95% ДІ 26,0–12,4) серед жінок і на 28,3 % (95% ДІ 32,1–24,4) серед чоловіків [1].

Лабораторними дослідженнями у тютюновому димі виявлено понад 4000 сполук, близько 50 з них — канцерогени, а більше ніж 450 — токсичні речовини, серед яких одна з основних — нікотин, алкалоїд з холіноміметичною дією, що викликає хімічну залежність. У 1960–1970-х роках були отримані наукові докази негативного впливу тютюнового диму на людей, які не курять, а саме тютюновий дим підвищує ризик раку легень у дорослих [2, 3] та ризик синдрому раптової дитячої смерті у немовлят [4].

Для описання мимовільного впливу на людину тютюнового диму, що утворюється при курінні інших осіб, використовують терміни «пасивне куріння», «дія тютюнового диму навколишнього середовища» (environmental tobacco smoke) або «вплив вторинного тютюнового диму» (ВТД; secondhand smoke). Вторинний тютюновий дим — це суміш побічного диму (80–85 %), що виділяється сигаретою (або трубкою, сигарою чи іншими тютюновими виробами для куріння), що тліє, та основного диму (15–20 %), який видихається активними курцями. Побічний дим, що утворюється в умовах нижчих температур у тліючій сигареті, має більш високі концентрації багатьох токсичних речовин, включаючи нікотин, окис вуглецю тощо, ніж основний дим [5]. Термін «третинний тютюновий дим» (thirdhand smoke) застосовується для позначення компонентів диму, що осідають на поверхнях, разом з метаболітами цих компонентів, що утворюються в результаті окиснення [6].

Близько 700 мільйонів дітей, або половина всіх дітей у світі, дихають повітрям, забрудненим тютюновим димом. Оскільки є великі відмінності в поширеності куріння між різними країнами та соціальними групами (міські проти сільських, різні соціально-економічні класи тощо), поширеність впливу ВТД на дітей також значно відрізняється. Так, у США, за підрахунками, 43 % дітей віком від 2 місяців до 11 років мешкають в будинку, де хоча б одна людина курить. В Європі поширеність пасивного куріння дітей раннього віку становить близько 40 % і коливається від 10 % у Швеції до 60 % у Греції [7].

Існують різні шляхи впливу ВТД на дітей: 1) пренатальна експозиція ВТД, якщо вагітна активно курить або зазнає мимовільного впливу ВТД; 2) після народження через грудне молоко або при вдиханні ВТД [8]. Проте у більшості випадків пренатальну і постнатальну експозицію ВТД у дитини раннього віку складно відокремити, тому що, якщо жінка або люди з її найближчого оточення курили під час її вагітності, то майлоймовірно, що у цьому домі припинили курити після народження дитини [9].

Мета роботи — вивчити наявність наукових доказів зв'язку між впливом вторинного тютюнового диму та розвитком захворювань органів дихання, atopічної сенсibiliзації та алергічних захворювань у дітей раннього віку.

Переконливо доведено зв'язок між антенатальною дією ВТД та підвищенням ризику перинатальних втрат і ризиків перебігу вагітності — викидня, мертвородження та передчасних пологів [10]. Встановлено, що при антенатальній експозиції ВТД у дітей при народженні більш низка вага, довжина тіла і менша окружність голови [11], вищий ризик природжених вад розвитку (розщеплення піднебіння), порушення розвитку легень [12]. Як вже було вказано, численні дослідження довели, що куріння матері до і після народження дитини або куріння батька/інших членів сім'ї вдома причинно пов'язане із синдромом раптової дитячої смерті [13, 14]. У дітей, які зазнали антенатальної дії ВТД, вищий ризик поведінкових відхилень, зниження коефіцієнта інтелекту [15, 16] та раку в дитячому віці [17]. Механізм антенатальної шкідливої дії ВТД є складним і багатограним. Затримку та порушення розвитку плода, його органів і систем, зокрема мозку і легень, пов'язують із обмеженням надходження кисню та поживних речовин до плода, що зумовлено спазмом судин (у тому числі в плаценті), порушенням транспорту кисню, розвитком прозапального стану з поширенням окиснювальних пошкоджень тощо [18].

Численні дослідження виявили зв'язок між ВТД та патологією дихальної системи у дітей. При експозиції ВТД у дітей реєструється більша частота і тривалість найпоширеніших респіраторних симптомів — кашель, мокрота та свистячі хрипи (wheeze). Метааналіз відповідних досліджень представив об'єднані дані про підвищення ризику астми, хрипів, кашлю, збільшення мокротиння або задишки у дитини в 1,23–1,5 раза, якщо будь-хто з батьків курить. Найвищий ризик цих симптомів спостерігався у дітей, якщо курили двоє батьків [10, 14].

У дітей першого року життя, батьки яких курять, підвищений ризик захворювань нижніх дихальних шляхів, включаючи бронхіт та пневмонію [19], а також збільшення тяжкості перебігу респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції, що дослідники пов'язували із інтенсивністю колонізації носо- та ротоглотки дітей респіраторними патогенами, а не з прямою реакцією легень на токсичні компоненти ВТД, проте не виключали негативного внутрішньоутробного впливу ВТД на розвиток дихальної системи [20]. Приблизний приріст ризику виникнення захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей раннього віку становив 50 %, якщо хто-небудь з батьків курив. Також було встановлено дозозалежний негативний ефект ВТД, що прямо корелював із ступенем інтенсивності куріння батьків [14]. Більшість досліджень показали, що куріння матері, а не батька більш значуще впливає на дитину. Проте дослідження з країн Південно-Східної Азії, де більшість жінок не курять, показали, що куріння лише батька також збільшує частоту захворювань нижніх дихальних шляхів у дитини [21]. У немовлят старше 2-річного віку збільшувався ризик госпіталізації з приводу інфекції нижніх дихальних шляхів, якщо хто-небудь з батьків курив (ВШ 1,55) [22]. Ефект впливу ВТД найбільш виражений протягом першого року життя, що може пояснюватися більш тісним і тривалим контактом дитини з матір'ю і

батьком, які курять, проте більш слабкий ефект також виявляється у дітей раннього віку та дошкільного віку. Згідно з Глобальним дослідженням, 165 000 дітей віком молодше п'яти років щорічно помирають через інфекції нижніх дихальних шляхів, пов'язані з ВТД [22].

Встановлено зв'язок між пасивним курінням та хронічним риносинуситом у дітей [23]. Вторинний тютюновий дим впливає на ризик рецидивуючої інфекції середнього вуха та хронічного випоту середнього вуха (накопичення рідини без інфекції) [14]. За даними метааналізу, ризик захворювання середнього вуха підвищується у дітей з експозицією ВТД вдома на 30–40 % [24] та на 46 % при курінні матері [25]. У дітей з експозицією ВТД порівняно з дітьми без впливу пасивного куріння менш ймовірно, що захворювання середнього вуха мине спонтанно [14]. Виявлено, що куріння матері майже вдвічі підвищує ризик розвитку у дитини захворювання середнього вуха, що потребує хірургічного втручання (ВШ 1,86 [95% ДІ 1,31–2,63]) [26]. Хронічні та рецидивуючі захворювання середнього вуха у ранньому віці пов'язані з ризиком втрати слуху [27].

Встановлено зв'язок між дією ВТД і карієсом зубів [10, 28]. Багатофакторний аналіз зв'язку між карієсом та рівнем котиніну в сироватці крові у понад 3000 дітей віком від 4 до 11 років показав, що підвищений рівень котиніну асоціюється з карієсом молочних, але не постійних зубів [29]. Порівняно з дітьми, які не зазнавали впливу ВТД, скорегований коефіцієнт поширеності карієсу зубів у дітей з експозицією ВТД коливався у межах від 1,25 (95% ДІ 1,08–1,46) до 1,36 (95% ДІ 1,09–1,70) залежно від тривалості впливу тютюнового диму [30].

Багатьма дослідженнями встановлено зв'язок між дією ВТД і поширеністю та тяжкістю бронхіальної астми і wheeze у дітей [10, 19]. У систематичному огляді вказується, що анте- та постнатальний вплив ВТД асоціюється із підвищенням ризику розвитку бронхіальної астми на 20–85 % [31]. Ця асоціація може бути наслідком збільшення частоти інфекції нижніх дихальних шляхів у ранньому дитинстві або результатом інших патофізіологічних механізмів, включаючи запалення дихального епітелію [32]. Внутрішньоутробне порушення розвитку легень під впливом куріння матері також може сприяти розвитку бронхіальної астми. Особливо сильно підвищується ризик розвитку бронхіальної астми у дітей молодше двох років за умов куріння матері під час вагітності [31]. Виявлено, що пренатальна експозиція ВТД призводить вже у новонароджених до астмоподібного підвищення чутливості дихальних шляхів [33] та зменшення вентиляційної функції легень, що, на думку авторів, є наслідком порушення нормального розвитку і зниження еластичних властивостей легень плода [34]. Спільний аналіз восьми європейських когорт, що включав 21 600 дітей, виявив, що вплив куріння матері лише під час вагітності, а не після народження збільшує у дітей ризик свистячих хрипів та бронхіальної астми у віці 4–6 років [35]. За умов куріння вдома діти, які страждають на бронхіальну астму, частіше зверталися у відділення невідкладної допомоги [36]. Хворі на бронхіальну астму діти, чиї матері курять, частіше використовували ліки

проти астми [37]. Враховуючи це, усі керівництва, присвячені лікуванню бронхіальної астми у дітей, настійно рекомендують елімінацію впливу ВТД на дітей [38].

Хоча на підставі багатьох досліджень було зроблено висновок, що ВТД причинно пов'язаний з поширеністю бронхіальної астми у дітей, проте окремі ланки патологічної дії тютюнового диму на розвиток цього захворювання не є до кінця визначеними. Реакція дихальних шляхів на ВТД, як правило, така ж, як при активному курінні, але зі зменшеним ефектом. Такі зміни включають збільшення вироблення слизу (у 7 разів), гіпертрофію і гіперплазію слизової оболонки дихальних шляхів, зниження рухливості миготливого епітелію, збільшення лейкоцитів у просвіті дихальних шляхів, підвищену проникність слизової оболонки до алергенів. Встановлено, що експозиція ВТД може сприяти алергічній сенсibiliзації — продукції алергенспецифічного IgE. Метааналіз, який розглядав докази цього ризику, повідомив про невелике збільшення концентрації IgE (на 27,7 МО/мл [95% ДІ 7,8–47,7]) та позитивні шкірні тести на листя тютюну серед дітей, які зазнали впливу ВТД, з найбільш вираженим ефектом у віці до 7 років, проте ці дані отримані на невеликій кількості досліджень [39]. При цьому встановлено, що гіперчутливість до тютюну, що визначається шкірним тестом, не корелює з симптомами алергічного захворювання, тому тестування на таку чутливість клінічно не виправдано [40].

Бронхіальна астма у дітей часто асоціюється з іншими алергічними захворюваннями, такими як atopічний дерматит, харчова алергія, алергічний риніт. Це надзвичайно поширені захворювання серед дітей. Так, поширеність atopічного дерматиту у багатьох країнах сягає 20 %, а харчової алергії коливається у межах 3–35 %, тоді як на алергічний риніт страждає від 10 до 20 % загального населення Європи та США та до 40 % дітей [41–43]. У 80 % дітей, які мають прояви atopічного дерматиту в грудному і ранньому віці, у дошкільному та шкільному віці розвивається алергічний риніт та/або бронхіальна астма, що називають «атопічний марш» [44]. Тютюновий дим розглядають як потенційний фактор ризику розвитку цих станів, особливо якщо впливає у ранньому віці, але результати окремих досліджень суперечливі, а механізми впливу недостатньо вивчені [45].

Вважається, що основні компоненти тютюнового диму здатні модифікувати імунну відповідь людини. Вплив цих хімічних речовин після вдихання не обмежується місцевими респіраторними ефектами, а діє майже на всі клітини імунної системи. Як вже відмічалося, одним із найбільш ранніх визнаних несприятливих наслідків тютюнового диму був рак легень, тому протягом багатьох років вважалося, що тютюновий дим має імунодепресивні властивості. Однак пізніше було встановлено, що хоча тютюновий дим значною мірою пригнічує реакцію CD4-T-хелперів Th1-клітин, реакції Th2-клітин посилюються, особливо коли вплив відбувається антенатально. Тому зараз вважається, що тютюновий дим викликає порушення імунної регуляції, а не пригнічення імунітету [46].

Респіраторний епітелій і гладкі м'язи дихальної системи є першими лініями захисту, вони сприйнятливі

до прямої токсичної дії хімічних речовин тютюнового диму. Дослідження показали, що тютюновий дим водночас збільшує проникність епітелію і послаблює мукоциліарний кліренс [47]. Цей ефект сприяє проникненню алергену через епітелій дихальних шляхів та збільшує вивільнення гістаміну із сенсibilізованих базофілів у субепітеліальному шарі слизової оболонки [48]. Крім того, під впливом тютюнового диму збільшується секреція проалергенного цитокіну — лімфопоетину строми тимуса (TSLP) у легеневій тканині [49], який впливає на розвиток Th2-клітин шляхом підвищення регуляції ліганда OX40 в дендритних клітинах, що вважається критично важливим для розвитку atopічних реакцій [50].

Як було встановлено *in vitro*, під впливом тютюнового диму альвеолярні макрофаги більше виробляють прозапальні медіатори і мають знижену здатність до фагоцитозу бактерій, а цитотоксична активність НК-клітин та вивільнення цитокінів порушується, пригнічується реакція Th1-клітин та індукується реакція Th2-клітин [51]. На користь алергічної дії тютюнового диму свідчить те, що під його впливом зменшуються концентрації всіх класів імуноглобулінів, крім підвищеного рівня IgE [52].

У 1999 р. Kulig та співавт. виявили, що діти, які зазнали дії тютюнового диму до та після народження, мали в 2,3 раза більше шансів розвитку сенсibilізації до харчових алергенів, ніж діти без експозиції ВТД, а у дітей із постнатальною експозицією ВТД ці шанси у 2,2 раза вищі [53]. Дослідження Lannero та співавт. у 1999 р. виявило підвищення шансів сенсibilізації до котів в 1,96 раза, до харчових продуктів — в 1,46 раза, до *Cladosporium herbarum* — в 3,24 раза [54]. Проте дослідження С.Е. Сіассіо, D. Gentile (2013) не виявили підвищення сенсibilізації під впливом ВТД до побутових алергенів, але автори вказують на необхідність подальших досліджень [46].

Атопічний дерматит часто асоціюється з підвищеним рівнем сироваткового IgE та обтяженим сімейним алергологічним анамнезом. За даними метааналізу встановлено, що ризик atopічного дерматиту підвищують активне куріння (ВШ 1,87, 95% ДІ 1,32–2,63) та вплив ВТД у дитячому віці (ВШ 1,18, 95% ДІ 1,01–1,38), але куріння матері під час вагітності не впливає на розвиток захворювання у дитини (ВШ 1,06, 95% ДІ 0,80–1,40) [55].

Встановлено, що експозиція ВТД у грудному віці збільшує шанси появи IgE-асоційованих симптомів харчової алергії у віці 16 років, зокрема, до яєць та ще більшою мірою до арахісу. Куріння матері під час вагітності не було пов'язано із харчовою сенсibilізацією у віці 16 років [45, 56].

У когортному дослідженні, що включало спостереження за 3316 дітьми протягом 16 років, підтверджено, що внутрішньоутробний вплив ВТД асоціювався із загальним підвищеним ризиком розвитку бронхіальної астми до 16 років (ВШ 1,45; 95% ДІ 1,15–1,83), але не доведено ризику для алергічного риніту та екземи. Після додаткової корекції щодо куріння батьків протягом усього дитинства загальний ризик бронхіальної астми залишався статистично значущим. Більше того, спостерігав-

ся дозозалежний характер впливу ВТД. Пасивне куріння протягом дитинства було пов'язано із загальним підвищеним ризиком розвитку бронхіальної астми (ВШ 1,23; 95% ДІ 1,01–1,51), алергічного риніту (ВШ 1,18; 95% ДІ 1,01–1,39) та екземи (ВШ 1,26; 95% ДІ 1,09–1,45) до 16 років. Тобто отримані дані вказують на те, що вплив ВТД внутрішньоутробно або в ранньому віці підвищує ризик розвитку алергічних захворювань аж до підліткового віку. Надмірний ризик астми та риніту спостерігався головним чином у ранньому дитинстві, тоді як ризик розвитку екземи спостерігався в більш пізньому віці [57].

Встановлено, що ВТД вдома, у школі та/або громадських місцях впливає на алергічну мультиморбідність (два або більше супутніх алергічних захворювання) у підлітків [58]. За даними J. Kim (2019), поширеність експозиції ВТД у багатоквартирних будинках сягає 61,6 %, а поширеність наявних алергічних симптомів (свистячі хрипи, алергічний риніт, екзема) у дітей, які зазнають впливу ВТД, у багатоквартирних будинках вища, ніж дітей без впливу ВТД [59].

Метааналіз, що вивчав зв'язок між активним і пасивним курінням та алергічними захворюваннями у дорослих і дітей, включав 97 досліджень щодо алергічного риніту, 91 дослідження щодо алергічного дерматиту та 8 досліджень щодо харчової алергії, які були опубліковані в 139 різних статтях. Об'єднані дані продемонстрували, що алергічний риніт не асоціювався з активним курінням (RR 1,02 [95% ДІ 0,92–1,15]), але асоціювався з пасивним курінням (RR 1,10 [95% ДІ 1,06–1,15]). Алергічний дерматит асоціювався як з активним (RR 1,21 [95% ДІ 1,14–1,29]), так і з пасивним курінням (RR 1,07 [95% ДІ 1,03–1,12]). У дітей та підлітків алергічний риніт був пов'язаний з активним (RR 1,40 [95% ДІ 1,24–1,59]) та пасивним курінням (RR 1,09 [95% ДІ 1,04–1,14]). Алергічний дерматит був пов'язаний з активним (RR 1,36 [95% ДІ 1,17–1,46]) та пасивним курінням (RR 1,06 [95% ДІ 1,01–1,11]). Зв'язок між харчовою алергією та ВТД (1,43 [95% ДІ 1,12–1,83]), був виявлений в когортних дослідженнях, але не в об'єднаних даних. Авторі дійшли висновку, що у дорослих встановлені слабкі асоціації між курінням та алергічними захворюваннями. У дітей та підлітків як активне куріння, так і вплив ВТД асоціювалися із помірним підвищеним ризиком алергічних захворювань, а пасивне куріння — з підвищеним ризиком харчової алергії. Для подальшого вивчення зв'язку між тютюновим димом та алергічними захворюваннями необхідні додаткові дослідження з детальним вимірюванням експозиції тютюнового диму та кращим визначенням випадків його експозиції [60].

Висновки

Поширеність активного куріння в Україні за останні 30 років знизилася, проте все ще значно перевищує середні світові показники серед жінок в 2,18 раза та серед чоловіків в 1,28 раза, що, безумовно, є фактором ризику впливу вторинного тютюнового диму на дітей. У ранньому віці діти найбільш уразливі до впливу тютюнового диму, тому що мають більш тісний і тривалий контакт з батьками, особливо з матір'ю. Багатьма дослідженнями

встановлено зв'язок між дією вторинного тютюнового диму і частотою виникнення та тяжкістю проявів патології порожнини рота (карієс зубів), середнього вуха (рецидивуючий і хронічний отит, випіт середнього вуха), нижніх дихальних шляхів (пневмонія і бронхіоліт), проте дані про вплив тютюнового диму на гострий бронхіт з бронхоспазмом та гострі респіраторні захворювання у дітей раннього віку обмежені. Численні дослідження довели вплив вторинного тютюнового диму на розвиток бронхіальної астми у дітей, проте наукові дані про причинний зв'язок тютюнового диму з іншими алергічними захворюваннями (атопічний дерматит, алергічний риніт і харчова алергія), що часто зустрічаються у дітей раннього віку і передують у «атопічному марші» бронхіальній астмі, є більш обмеженими та суперечливими.

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

Список літератури

1. *Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019.* *The Lancet.* 2021, May 27. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01169-7
2. Cameron P., Kostin J.S., Zaks J.M., et al. *The health of smokers' and nonsmokers' children.* *J. Allergy.* 1969. 43. 336. doi: 10.1016/0021-8707(69)90078-1
3. Colley J.R., Holland W.W. *Social and environmental factors in respiratory disease. A preliminary report.* *Arch. Environ. Health.* 1967. 14. 157. doi: 10.1080/00039896.1967.10664707.
4. *US Department of Health and Human Services (USDHHS). The health consequences of involuntary smoking: A report of the Surgeon General.* 1986; DHHS Publication No. (CDC) 87-8398.
5. Eriksen M., Mackay J., Schluger N., Gomeshtapeh F., Drope J. *The tobacco atlas.* 5th ed. Atlanta, GA: American Cancer Society. New York, NY: World Lung Foundation; 2015. Available from: www.tobaccoatlas.org (Accessed on December 30, 2015).
6. Matt G.E., Quintana P.J., Destailats H., et al. *Thirdhand tobacco smoke: emerging evidence and arguments for a multidisciplinary research agenda.* *Environ Health Perspect.* 2011. 119. 1218. doi: 10.1289/ehp.1103500.
7. *Second-hand tobacco smoke and children. Children's Health and the Environment. WHO Training Package for the Health Sector World Health Organization.* Available from: <https://www.who.int/ceh/capacity/tobacco1.pdf>. 2011.
8. *The Health Consequences of Smoking — 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General.* National Institutes of Health and Human Services; US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, 2014.
9. *World Health Organization. International Consultation on Environmental Tobacco Smoke (ETS) and Child Health: Consultation Report.* 1999. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65930>
10. Courage C.M. *Environmental tobacco smoke.* In: *Children's health and environment: A review of evidence. A joint report from the European Environment Agency and the WHO Regional Office for Europe.* Tamburini G., von Ehrensteing O., Bertollini R., eds. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen 2002. Available from: www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/98251/E75518.pdf - accessed March 2011
11. Windham G.C. et al. *Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight.* *Epidemiology.* 2000. 11. 427-33. doi: 10.1097/00001648-200007000-00011.
12. Slotkin T.A. et al. *Nicotine attenuates the ventilatory response to hypoxia in the developing lamb.* *Pediatric Research.* 1995. 37(5). 652-660. doi: 10.1203/00006450-199505000-00017.
13. Blair P.S. et al. *Smoking and the sudden infant death syndrome: results from 1993-5 case-control study for Confidential Inquiry into Stillbirths and Deaths in Infancy.* *British Medical Journal.* 1996. 313. 195-198. doi: 10.1136/bmj.313.7051.195.
14. *US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General.* United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2006 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44324/>
15. Dobson R. *Smoking in late pregnancy is linked to lower IQ in offspring.* *British Medical Journal.* 2005. 330. 499.
16. Ruckinger S. et al. *Prenatal and postnatal tobacco exposure and behavioral problems in 10-year-old children: Results from the GINI-plus prospective birth cohort study.* *Environmental Health Perspectives.* 2010. 118(1). 150-4. doi: 10.1289/ehp.0901209.
17. *Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis.* *Environmental Health Perspectives.* 2000. 108. 73-82. doi: 10.1289/ehp.0010873.
18. Gavriljuk T.E., Kotova N.V., Gavriluc L.A. *Oxidant and antioxidant status in smoking mothers and their newborns (Literature review).* *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”.* 2012. V. 13. № 5. P. 333-340.
19. Farber H.J., Groner J., Walley S., et al. *Protecting Children From Tobacco, Nicotine, and Tobacco Smoke.* *Pediatrics.* 2015. 136. e1439. doi: 10.1542/peds.2015-3110.
20. Maedel C., Kainz K., Frischer T., et al. *Increased severity of respiratory syncytial virus airway infection due to passive smoke exposure.* *Pediatr. Pulmonol.* 2018. 53. 1299. doi: 10.1002/ppul.24137.
21. Suzuki M., Thiem V.D., Yanai H., et al. *Association of environmental tobacco smoking exposure with an increased risk of hospital admissions for pneumonia in children under 5 years of age in Vietnam.* *Thorax.* 2009. 64. 484. doi: 10.1136/thx.2008.106385.
22. Oberg M., Jaakkola M.S., Woodward A., Peruga A., and Pruss-Ustun A. *Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries.* *Lancet.* 2011. 377(9760). 139-46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21112082>
23. Christensen D.N., Franks Z.G., McCrary H.C., Saleh A.A., Chang E.H. *A systematic review of the association between cigarette smoke exposure and chronic rhinosinusitis.* *Otolaryngology — Head and Neck Surgery.* 2018. 158(5). 801-16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29460678>.
24. Carreras G., Lugo A., Gallus S., Cortini B., Fernandez E., et al. *Burden of disease attributable to second-hand smoke exposure: A systematic review.* *Preventive Medicine.* 2019. 129. 105833. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31505203>
25. *Tobacco Advisory Group. Passive smoking and children.* London: Royal College of Physicians, 2010. Available from: <https://shop.rcplondon.ac.uk/products/passive-smoking-and-children?variant=6634905477>.
26. Jones L.L., Hassanien A., Cook D.G., et al. *Parental smoking and the risk of middle ear disease in children: a systematic review and meta-analysis.* *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2012. 166. 18. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.158.
27. Simpson S.A., Thomas C.L., van der Linden M.K., Macmillan H., van der Wouden J.C., et al. *Identification of children in the first four years of life for early treatment for otitis media with effusion.* *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007. 4(1). CD004163. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253499>.

28. Tang S.D., Zhang Y.X., Chen L.M., et al. Influence of life-style factors, including second-hand smoke, on dental caries among 3-year-old children in Wuxi, China. *J. Paediatr. Child Health*. 2020. 56. 231. doi: 10.1111/jpc.14566.
29. Aligne C.A., Moss M.E., Auinger P., Weitzman M. Association of pediatric dental caries with passive smoking. *JAMA*. 2003. 289. 1258. doi: 10.1001/jama.289.10.1258.
30. Nayani A.A., Iqbal R., Azam S.I., et al. Association between environmental tobacco smoke and dental caries amongst 5–14 years old children in Karachi, Pakistan. *J. Pak. Med. Assoc.* 2018. 68. 203. Available from: https://ecommons.aku.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1346&context=pakistan_fhs_mc_chs_chs
31. Burke H., Leonardi-Bee J., Hashim A., et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012. 129. 735. doi: 10.1542/peds.2011-2196.
32. Tager I.B. Passive smoking — bronchial responsiveness and atopy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988. 138. 507. doi: 10.1164/ajrccm/138.3.507.
33. Young S., Le Souëf P.N., Geelhoed G.C., et al. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N. Engl. J. Med.* 1991. 324. 1168. doi: 10.1056/NEJM199104253241704.
34. Hanrahan J.P., Tager I.B., Segal M.R., et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992. 145. 1129. doi: 10.1164/ajrccm/145.5.1129.
35. Neuman Å., Hohmann C., Orsini N., et al. Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. 186. 1037. doi: 10.1164/rccm.201203-0501OC.
36. Evans D., Levison M.J., Feldman C.H., et al. The impact of passive smoking on emergency room visits of urban children with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987. 135. 567. doi: 10.1164/arrd.1987.135.3.567.
37. Weitzman M., Gortmaker S., Walker D.K., Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990. 85. 505. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/85/4/505>
38. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007 (NIH publication no. 08-4051. Accessed on June 03, 2018). Available from: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm
39. Feleszko W., Ruszczyński M., Jaworska J., et al. Environmental tobacco smoke exposure and risk of allergic sensitisation in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child.* 2014. 99. 985. doi: 10.1136/archdischild-2013-305444.
40. Harper D.S., Cox R., Summers D., et al. Tobacco hypersensitivity and environmental tobacco smoke exposure in a pediatric population. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001. 86. 59. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62357-5.
41. Ozdoganoglu T., Songu M. The burden of allergic rhinitis and asthma. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2012. 6. 11-23. doi: 10.1177/1753465811431975.
42. Rona R.J., Keil T., Summers C., Gislason D., Zuidmeer L., et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. 120. 638-646. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.026.
43. DaVeiga S.P. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. *Allergy Asthma Proc.* 2012. 33. 227-234. doi: 10.2500/aap.2012.33.3569.
44. Paller A.S., Spergel J.M., Mina-Osorio P., Irvine A.D. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. 143. 46. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006.
45. Thacher J.D., Gruzjeva O., Pershagen G., et al. Pre- and postnatal exposure to parental smoking and allergic disease through adolescence. *Pediatrics*. 2014. 134. 428. doi: 10.1542/peds.2014-0427.
46. Ciaccio C.E., Gentile D. Effects of Tobacco Smoke Exposure in Childhood on Atopic Diseases. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013 December. 13(6). doi: 10.1007/s11882-013-0389-1.
47. Dye J.A., Adler K.B. Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax*. 1994. 49. 825-34. doi: 10.1136/thx.49.8.825.
48. Gangl K., Reininger R., Bernhard D., et al. Cigarette smoke facilitates allergen penetration across respiratory epithelium. *Allergy*. 2009. 64. 398-405. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01861.x.
49. Smelter D.F., Sathish V., Thompson M.A., Pabelick C.M., Vassallo R., Prakash Y.S. Thymic stromal lymphopoietin in cigarette smoke-exposed human airway smooth muscle. *J. Immunol.* 2010. 185. 3035-40. doi: 10.4049/jimmunol.1000252.
50. Ziegler S.F., Liu Y.J. Thymic stromal lymphopoietin in normal and pathogenic T cell development and function. *Nat. Immunol.* 2006. 7. 709-14. doi: 10.1038/ni1360.
51. Wang L., Joad J.P., Zhong C., Pinkerton K.E. Effects of environmental tobacco smoke exposure on pulmonary immune response in infant monkeys. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. 122. 400-6. doi: 10.1016/j.jaci.2008.04.011.
52. Gyllen P., Andersson B.A., Qvarfordt I. Smokeless tobacco or nicotine replacement therapy has no effect on serum immunoglobulin levels. *Respir. Med.* 2004. 98. 108-14. doi: 10.1016/j.rmed.2003.08.012.
53. Kulig M., Luck W., Lau S., et al. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group. *Germany Allergy*. 1999. 54. 220 8. doi: 10.1034/j.1398-9995.1999.00753.x.
54. Lannero E., Wickman M., van Hage M., Bergstrom A., Pershagen G., Nordvall L. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax*. 2008. 63. 172-6. doi: 10.1136/thx.2007.079053.
55. Kantor R., Kim A., Thyssen J. et al. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016 December. 75(6). 1119-1125.e1. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.017
56. Feldman L., Thacher J., van Hage M. et al. Secondhand Smoke Exposure in Early Life and Food-Related Symptoms through Adolescence: Population-Based Prospective Cohort Study. *J. Allergy Clin. Immunol.* February 2017. doi: 10.1111/all.13463.
57. Thacher J., Gruzjeva O., Pershagen G. et al. Pre- and postnatal exposure to parental smoking and allergic disease through adolescence. *Pediatrics*. 2014 Sep. 134(3). 428-34. doi: 10.1542/peds.2014-0427.
58. Lee A., Lee S.Y., Lee K. Association of secondhand smoke exposure with allergic multimorbidity in Korean adolescents. *Scientific Reports*. 2020. 10. 16409. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73430-4>
59. Kim J., Lee E., Lee K. et al. Relationships Between Secondhand Smoke Incursion and Wheeze, Rhinitis, and Eczema Symptoms in Children Living in Homes Without Smokers in Multi-Unit Housing. *Nicotine Tob. Res.* 2019 Mar 30. 21(4). 424-429. doi: 10.1093/ntr/nty027; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29518241/-affiliation-1>
60. Saulyte J., Regueira C., Montes-Martínez A. et al. Active or passive exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis, allergic dermatitis, and food allergy in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014 Mar 11. 11(3). e1001611. doi: 10.1371/journal.pmed.1001611

Отримано/Received 03.06.2021

Рецензовано/Revised 17.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 22.06.2021 ■

Information about authors

N.V. Kotova, MD, Professor, Department of Propaedeutics of Pediatrics, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: nvkotova@yahoo.com; phone: +38 (067) 748 26 70; <https://orcid.org/0000-0001-6023-5168>

O.O. Starets, MD, PhD, professor, Head of the Department of Propedeutics of Pediatrics, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: estarets@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-4918-5870>

D.A. Kovalenko, Postgraduate student Department of Propaedeutics of Pediatrics, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: dariakov90@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9673-2131>

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.

Information about funding. Authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Authors' contribution. O.O. Starets, N.V. Kotova — the idea of the research; N.V. Kotova and D.A. Kovalenko — search for sources, their analysis and writing an article.

N.V. Kotova, O.O. Starets, D.A. Kovalenko

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

**The effects of secondhand smoke on respiratory pathology,
sensitization and development of allergic diseases in young children
(literature review)**

Abstract. The prevalence of active smoking in Ukraine significantly exceeds the worldwide average, which is certainly a risk factor for children to be exposed to secondhand smoke. The article provides literature data and presents a modern view on the problem of secondhand tobacco smoke impact on the child population. In pediatric practice, the pathological impact of secondhand smoke on the child's health is significant at the stage of its fetal development. Historical data convincingly prove the connection between the antenatal effect of secondhand smoke and the increased risk of perinatal losses and risks of pregnancy — miscarriage, stillbirth, and premature birth. As early as the 1960s and 1970s, scientific evidence was obtained for an association between the effects of tobacco smoke and the risk of sudden infant death syndrome. Children are most vulnerable to the negative effects of tobacco smoke at an early age because they have closer and longer contact with their parents, especially their mothers. Many studies have found

an association between the effects of secondhand smoke and airway pathology (bronchitis, pneumonia), as well as an increase in the severity of respiratory syncytial viral infection (bronchiolitis). Numerous literature data indicate an association between the effect of passive smoking and the frequency and severity of oral cavity (dental caries) and middle ear (recurrent and chronic otitis, middle ear effusion) pathology. Many studies have shown the effects of secondhand smoke on the development and severity of bronchial asthma in children, but scientific data on the causal relationship of tobacco smoke with other allergic diseases (atopic dermatitis, allergic rhinitis, and food allergies), which are common in young children and preceded bronchial asthma in the "atopic march, are more limited and contradictory. The literature was searched using the PubMed database.

Keywords: secondhand smoke exposure; respiratory symptoms and illness; IgE sensitization; food allergies; infants and toddlers; review



Сучасний стан проблеми діагностики та лікування алергічного риніту в педіатричній практиці

Резюме. Серед всіх алергічних захворювань у педіатричній практиці алергічний риніт посідає одне з найбільш вагомих місць серед патологій верхніх дихальних шляхів. Даний огляд присвячений проблемі сучасних принципів діагностики та лікування алергічного риніту в дітей на підставі аналізу літературних джерел із використанням електронних баз даних PubMed, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library. Алергічний риніт є важливою медико-соціальною проблемою сучасності, значення якого істотно збільшується протягом останніх років. Зростає число осіб, сенситизованих пилом, різноманітність симптомів та негативний вплив на якість життя пацієнтів роблять алергію на пилок однією з вагомих проблем педіатрії. Незважаючи на розробку міжнародних національних протоколів і клінічних рекомендацій, у багатьох країнах контроль за виявленням алергічного риніту в дітей залишається на недостатньому рівні. Тому необхідно враховувати індивідуальні особливості пацієнтів, звертати увагу як на назальні, так і на екстраназальні симптоми захворювання, враховувати всі патогномонічні діагностичні аспекти, оскільки гіподіагностика даного алергологічного захворювання призводить до неадекватної терапії, розвитку ускладнень, формування більш тяжких форм атонії та зниження якості життя в дітей загалом. Останнім часом з'являється все більше даних про необхідність персоніфікованого підбору найбільш ефективної терапії алергічного риніту в дітей. Поглиблене вивчення патогенетичної ролі циркадіанного молекулярного годинника в дітей із сезонним алергічним ринітом за допомогою інформативних молекулярно-генетичних методів може дозволити детально охарактеризувати механізм регуляції алергічного запалення слизової оболонки верхніх дихальних шляхів й оцінити роль досліджуваних циркадіанних генів у розвитку алергічних захворювань, зокрема алергічного риніту. У подальшому дані дослідження можуть стати альтернативою для покращення контролю за перебігом алергопатології та організації комплексної системи моніторингу, розробки нових стратегій лікування і профілактики алергічного риніту в дітей.

Ключові слова: алергічний риніт; діти; лікування; циркадіанний молекулярний годинник; огляд

Понад 400 мільйонів осіб у світі страждають від симптомів алергічного риніту (АР), з яких близько 40 % спричинені його сезонними проявами [1]. Зростаюча кількість осіб, сенситизованих пилом, різноманітність симптомів сезонного алергічного риніту (САР) та негативний вплив на якість життя пацієнтів роблять алергію на пилок однією з вагомих проблем педіатрії. На сьогодні пилок є одним із провідних аероалергенів у світі й основною причиною алергічних захворювань, особливо в розвинених країнах [2]. На сьогодні офіційно описані 987 різних алергенів, з яких 195 зареєстро-

вані як рослинні алергени (<https://www.allergen.org>, 1 квітня 2020 р.).

Поширеність АР у всьому світі широко відрізняється в різних країнах та регіонах, оскільки спектр алергенів та обтяжуючі фактори залежать від середовища проживання. Поширеність даного захворювання демонструє тенденцію до його зростання у всьому світі, особливо серед дітей шкільного віку, що не лише сприяє формуванню хронічної алергічної патології, а й збільшує витрати на медичне обслуговування пацієнтів [3].

За результатами оцінки міжнародного дослідження ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), поширення АР серед дітей шкільного віку встановлено на рівні 42,1 % досліджуваної популяції, найнижчі показники зареєстровані в Грузії та Албанії, де АР був діагностований у кожної 5-ї дитини, а найвищі показники — в Бразилії, Чилі та в Ірландії — у кожної 2-ї [4]. Проте до сьогодні дійсна частота захворювання залишається невизначеною, оскільки не враховуються особи, які займаються самолікуванням або не мають підтвердженого діагнозу [5].

На сьогодні в Україні також відсутні вірогідні статистичні дані щодо поширеності АР серед дітей різних вікових категорій. Усе частіше акцентується увага на тому, що дані офіційної статистики з кількості звернень до лікувально-профілактичних закладів не завжди відображають істинну поширеність захворювання і не збігаються з епідеміологічними дослідженнями, оскільки не враховується кількість осіб, які не звернулися за медичною допомогою, і тих, у кого алергічний риніт не був своєчасно та правильно діагностований [6]. Згідно з окремими вітчизняними епідеміологічними дослідженнями, поширеність АР серед дітей у деяких регіонах коливається від 19,31 % у Вінницькій області [7] до 28 та 46 % у Харківському і Київському регіонах відповідно [8].

При тяжкому перебігу АР супутні патологічні стани дихальних шляхів характеризують складну мультиморбідність даного захворювання [9]. Досить часто АР є частиною системного запального процесу, пов'язаного з іншими алергічними станами, включаючи такі, як алергічний кон'юнктивіт та бронхіальна астма (БА). На сьогодні чітко доведено, що вища поширеність астми виявляється серед тих, хто страждає від тяжкого АР. Понад три чверті дітей, хворих на астму, мають АР, що обумовлено неконтрольованим її перебігом [10].

Клінічна картина АР не лише характеризується типовими назальними симптомами, а й призводить до розвитку втоми, недостатньої концентрації уваги, зменшення швидкості сприйняття інформації, погіршення короткочасної, довготривалої пам'яті та результатів успішності [11–13]. Також дана патологія впливає як на фізичне здоров'я, так і на психологічне, що безпосередньо пов'язано з впливом алергенів [14]. Крім того, симптоми помірного та тяжкого АР значно погіршують тривалість та якість сну, що призводить до денної сонливості, депресії, відчуття тривоги, зниження працездатності, що суттєво порушує дозвілля дитини, когнітивні функції, які негативно відображаються на загальному самопочутті, емоційному стані дитини і мають несприятливий вплив на якість життя загалом [15, 16]. Порушення носового дихання призводить до розвитку додаткових екстраназальних симптомів, що обумовлено порушенням нормального відтоку крові і лімфи від головного мозку, наслідком чого є поява головного болю, хропіння, а в деяких випадках — навіть зупинки дихання в дітей під час сну [17].

Хвороба дитини також обумовлює напружену атмосферу в родині, причому батьків турбують не стільки прояви АР, скільки психологічний стан дитини, депре-

сія та її роздратованість. Деякі дослідження повідомляють про 2-кратне збільшення ризику розвитку панічного розладу в пацієнтів, тоді як зниження працездатності пов'язане не лише з вираженими назальними симптомами, а і з депресивним станом дитини [18, 19].

На сучасному етапі пошуку шляхів раціонального ведення хворого оцінка якості життя в дітей з АР є одним із головних завдань, що постає перед лікарем на етапі визначення ступеня тяжкості захворювання, а в подальшому — контролю ефективності проведеної терапії. Основним інструментом для визначення якості життя є опитувальники, що містять цілий перелік питань, відповідаючи на які хворий може надати максимально вичерпну інформацію про свій стан здоров'я та анамнез життя. Існує велика кількість опитувальників, які розрізняються за віком та широко застосовуються в медичних закладах, однак у клінічній практиці найбільш часто використовують такий опитувальник, як Rhinoconjunctivitis and Rhinitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) та його модифікації: Mini-RQLQ, RQLQ-children, RQLQ-adolescents, Nocturnal Rhinitis Quality of Life Questionnaire (NRQLQ), ESPRINT and mini-ESPRINT questionnaire, Rhinasthma, Pediatric Allergic Disease Quality of Life Questionnaire (PADQLQ), Rhinitis Outcome Questionnaire [20].

Важливим аспектом є те, що алергічний риніт — це захворювання, що знаходиться на стику багатьох спеціальностей. Своєчасність встановлення діагнозу залежить не тільки від рівня професійної підготовки лікарів із напрямку алергології та імунології, а й фахівців загальної практики (педіатри, сімейні лікарі), основне завдання яких полягає у своєчасному виявленні легких форм захворювання і швидкому направленні хворих у спеціалізовані лікувально-профілактичні заклади. Досить часто маршрут пацієнта лежить через отоларинголога, який виключає хірургічну патологію верхніх дихальних шляхів, діагностує та лікує супутню лор-патологію, призначає симптоматичне лікування, проте не завжди направляє для подальшого моніторингу до лікаря-алерголога, який, зі свого боку, відіграє вирішальну роль у веденні пацієнтів з АР. Мультидисциплінарний підхід щодо ведення пацієнтів з АР сьогодні є надзвичайно актуальним, тому своєчасна діагностика даного захворювання є важливим завданням для клініцистів.

Сьогодні ми живемо в епоху пандемії COVID-19 та періодичних локдаунів, що стало справжнім випробуванням як для лікарів, так і для пацієнтів. Головною проблемою залишається дотримання протиепідемічних заходів при відвідуванні лікувального закладу, адже батьки занепокоєні як власною безпекою, так і безпекою своєї дитини. Це призводить до відтермінування візиту до лікаря, особливо якщо пацієнт безпосередньо проживає в області та має обмеження в період локдауну, не маючи змоги відвідати лікаря-алерголога. В умовах сьогодення усі дані фактори набувають неабиякої актуальності та спонукають нас до перифікованого підходу у веденні пацієнтів з АР.

Однією з причин того, що алергічний риніт верифікується здебільшого із запізненням, є те, що поява

назальних симптомів насамперед розцінюється як прояв гострої респіраторної вірусної інфекції, особливо в дітей дошкільного віку [21]. Це обумовлено особливостями імунного реагування організму, зниженням бар'єрної функції слизової оболонки дихальних шляхів, що полегшує фіксацію і швидке проникнення вірусів та алергенів. Але разом із тим гострі респіраторні вірусні інфекції, що рецидивують, самі створюють умови для запуску алергічних реакцій, насамперед в осіб з обтяженим алергологічним анамнезом, сприяють ранньому старту алергічного риніту, а в подальшому провокують його загострення та більш тяжкий торпідний перебіг. Схожу клінічну симптоматику можуть мати інші стани, такі як аденоїдит, викривлення носової перегородки, назальний поліпоз, синусит, отит, гастроєзофагеальний рефлюкс, перепади температури повітря, тому АР слід завжди розглядати через призму диференціальної діагностики з ними, не забуваючи про його коморбідність [9].

Верифікація діагнозу «алергічний риніт» повинна базуватися насамперед на детальному зборі скарг та анамнезу, фізикальному огляді, оцінці клінічних симптомів, а також ретельному алергологічному обстеженні хворого. З метою скринінгового відбору пацієнтів сьогодні ми маємо змогу використовувати програму онлайн-тестування *AllergoScope*, що знаходиться у вільному доступі в інтернет-мережі. Даний тест не є фінальним у встановленні кінцевого діагнозу, але він дозволяє автоматизувати процес збору анамнезу, аналізує дані історії хвороби і дає попередні рекомендації щодо алерготестування, у тому числі за допомогою методів молекулярної алергодіагностики.

На сьогодні для покращення діагностики та моніторингу даного захворювання серед різних вікових груп широко використовується опитувальник CARAT, що призначений для оцінки клінічного статусу пацієнта одночасно з АР та БА за останні 4 тижні [22]. Існує дві версії: перша — CARAT10, що самостійно заповнюють пацієнти віком старше 12 років (оскільки він був розроблений для дорослих та підлітків), та друга — CARATKids, що застосовують серед учасників віком 6–12 років і заповнюють разом із батьками [23, 24].

Також за кордоном швидко розвивається сигнальна мережа MACVIA-ARIA, що зареєстрована під назвою MACVIA-ARIA Sentinel NetworK і є координатором пацієнта та технології зв'язку на основі програми мобільного телефону як при АР, так і при БА. MASK (Mobile Airways Sentinel Network) — це додаток, що встановлюється на мобільному пристрої в пацієнта і набуває широкої популярності та може бути серйозним інструментом визначення впливу захворювання на загальний стан пацієнта. Існує декілька додатків для АР та БА. MASK запропонував безкоштовний додаток для мобільних телефонів Allergy diary («Щоденник алергії»), який запущений у 23 країнах із використанням візуальної аналогової шкали (ВАШ; VAS — visually analogov scale) для оцінки контролю риніту та погіршення працездатності, а також оцінки терапевтичних схем й отримання детальної інформації про результати лікування, що дозволяє розрізнити призначені препа-

рати, які включені до протокольного лікування кожної країни [25]. За даними IV Національного конгресу з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації, що пройшов 19–21 травня 2021 року в м. Чернівцях, планується також запровадження MASK в Україні, адже мобільні технології можуть покращати самотерапію пацієнта.

Важливим етапом у діагностиці АР є специфічне алергологічне обстеження, що зрештою верифікує діагноз та має на меті визначення спектра причинно-значущих алергенів. Дане дослідження може проводитись як шляхом алергодіагностики *in vivo*, так і методом лабораторної діагностики (*in vitro*). Специфічна алергологічна діагностика складається зі шкірного тестування (скаріфікаційне тестування, аплікаційна проба, прик-тест, внутрішньошкірні проби) та провокаційного тесту з алергенами. Серед усіх варіантів шкірного алерготестування основним методом у клінічній рутинній практиці є використання прик-тесту [26]. Він найбільш економічний та безпечний, оскільки при його проведенні витрачається менша кількість алергенів порівняно зі скаріфікаційним тестом. Отримані позитивні результати шкірних проб є підтвердженням сенсibilізації організму до відповідних алергенів, проте в деяких випадках можуть не збігатися з клінічними проявами САР, що пов'язано з латентним перебігом захворювання. Тому робити певні висновки після шкірного тестування можна, лише зіставляючи результати з даними алергологічного анамнезу. Крім того, інформативність шкірних тестів залежить від багатьох факторів, у зв'язку з чим можливі як хибно-позитивні, так і помилково негативні результати [27]. Також існують протипоказання для здійснення шкірного алерготестування, а саме: ранній дитячий вік, загострення алергічного захворювання, період загострення хронічної патології, гострі респіраторні вірусні інфекції, анафілактичний шок в анамнезі, автоімунні захворювання в стадії загострення, первинні імунodefіцитні стани, злоякісні новоутворення. Шкірне тестування проводиться лише лікарем-алергологом у спеціалізованих медичних установах і має низку переваг (специфічність, доступність, наглядність, низька вартість) та недоліків (наявність протипоказань, напівкількісний метод оцінки, необхідність відміни протипоказань препаратів перед дослідженням, ризик провокації анафілаксії, обмежена кількість тестів, які можна провести одночасно).

При неможливості здійснення шкірного алерготестування доцільне проведення лабораторної алергодіагностики (*in vitro*) — визначення загального та алергенспецифічного IgE в сироватці крові. Молекулярна алергодіагностика дозволяє виявити як мажорні, так і мінорні причинно-значущі алергени, провести диференціальну діагностику алергічних і неалергічних захворювань, виявити приховану сенсibilізацію, проводити моніторинг алергенспецифічної імунотерапії [28]. Даний метод є досить дорогим, проте має значні переваги, насамперед безпечність для пацієнта, відсутність контакту з алергеном, можливість діагностики під час загострення захворювання, відсутність

необхідності відміни призначеної терапії, виключена загроза розвитку тяжких реакцій під час проведення тестування, відсутність протипоказань, висока специфічність і чутливість методу, об'єктивний характер оцінки результатів, можливість кількісної оцінки, можливість виявлення при одному обстеженні великої кількості алергенів.

З метою диференціальної діагностики АР також проводять інструментальні та лабораторні методи обстеження: рентгенологічне дослідження та комп'ютерну томографію носа і його придаткових пазух, ендоскопічне дослідження порожнини носа, передню риноскопію, цитологічне і бактеріологічне дослідження виділень із носа, біоптатів слизової оболонки тощо. При цитологічному дослідженні мазка-відбитка зі слизової оболонки носа в період загострення АР спостерігається підвищений вміст еозинофілів. Проте поява еозинофілів у назальному секреті можлива при інших захворюваннях (БА, неалергічний риніт з еозинофільним синдромом, поліпи носа).

Достатньо серйозним аспектом залишається належне дотримання лікарських рекомендацій. Навіть при адекватній діагностиці з виявлення значимого алергену і добре підібраній комплексній терапії важливо, щоб пацієнт щодня вживав необхідні препарати в зазначених дозах протягом усього періоду лікування. Клінічна оцінка та впровадження алгоритму ведення, що визначає конкретні фактори ризику та детермінанти прихильності до лікування, можуть сприяти поліпшенню контролю симптомів та якості життя. Крім того, необхідно враховувати психологію дитини та її батьків, оскільки вони часто недооцінюють свій стан і відкладають відповідне лікування. Більше того, самолікування симптомів АР є загальним явищем, коли більшість пацієнтів у зв'язку з недостатнім усвідомленням серйозності проблеми намагаються самостійно контролювати перебіг захворювання, шукаючи інформацію в інтернет-мережі та мало взаємодіючи зі своїм лікарем [29].

Лікування повинне проводитися в амбулаторних умовах із дотриманням індивідуальних засобів безпеки та з урахуванням індивідуальних особливостей дитини. Здебільшого лікарі призначають стандартне протокольне лікування, але, на жаль, пацієнти не завжди дотримуються рекомендацій. За даними зарубіжних науковців, комплаєнс між лікарем та пацієнтом з АР залишається досить низьким, що є ще однією невирішеною проблемою [30]. Відповідно до сучасних рекомендацій Європейської академії алергології і клінічної імунології (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) та міжнародної асоціації ARIA, лікування АР включає освітні програми пацієнтів, елімінаційні заходи, фармакотерапію (базисну та симптоматичну) та патогенетичне (алергенспецифічна імунотерапія — АСИТ) лікування.

Першочерговим кроком є освіта пацієнта. Більше того, батьки потребують консультацій щодо того, як із часом може розвиватися захворювання у їх дитини. Вони повинні отримати повну інформацію щодо характеру захворювання, ймовірності його прогресування, а також необхідності належної та своєчасної

терапії. Крім того, пацієнтів потрібно ознайомлювати з правилами застосовуваних препаратів та розвіювати побоювання щодо їх безпеки. Детальне пояснення щодо цілей проведеного лікування, очікуваного ефекту терапії, рекомендацій щодо дотримання встановленого режиму, а також постійне динамічне спостереження можуть підвищити комплаєнс між лікарем й пацієнтом та його батьками. Завдяки спільним зусиллям можливо швидко досягти бажаних результатів щодо покращення стану хворого з АР та зменшення проявів захворювання.

Другим кроком є елімінаційна терапія причинно-значущих алергенів. Вона включає усунення «винного» алергену або часткове зменшення контакту з ним та повсякденне використання іригаційної терапії. Рутинне застосування зволожуючих та гігієнічних заходів у вигляді носового душу, в основі якого лежить промивання або зрошення носової порожнини сольовими розчинами з лікувальною або профілактичною метою, значно покращує самопочуття дитини [31]. Зрештою, при дотриманні всіх практичних рекомендацій лікаря і правил перебування на вулиці та вдома, які постають перед дитиною та її батьками, значно покращується якість життя хворого.

Третім кроком є правильний вибір фармакотерапії для пацієнтів з АР згідно з рекомендаціями ARIA за 2020 р., що направлена на контроль захворювання і залежить від низки чинників: вираженості та тяжкості симптомів, мультиморбідності, віку пацієнта та його вподобань, ефективності та безпечності поточного лікування, швидкості початку ефекту від терапії, анамнестичної відповіді на лікування, впливу на якість сну та працездатності, можливості самоменеджменту, використання ресурсів охорони здоров'я. Рекомендації протокольної ступінчастої терапії, розроблені для підвищення або зниження рівня лікування АР на основі контролю симптомів, що оцінюються за допомогою візуальної аналогової шкали, яка була включена в національні клінічні рекомендації ARIA (рис. 1А, Б), дозволяють валідизувати контрольованість перебігу АР [32].

Четвертим вирішальним кроком у лікуванні алергічного риніту є АСИТ, що призначається дітям із середньотяжким та тяжким АР, який не піддається контролю фармакотерапії. З її допомогою можна досягти стійкої ремісії захворювання. Вона полягає у введенні в організм пацієнта поступово зростаючих доз причинно-значущих алергенів у вигляді ін'єкційних, пероральних та сублінгвальних форм. За останніми зарубіжними даними, вірусна інфекція не впливає на ефективність даної терапії та може бути продовжена в умовах пандемії COVID-19 [33]. Також відзначено, що не бажано розпочинати АСИТ під час пандемії, що пов'язано із запобіганням контактам, для зменшення ризику розвитку вірусної інфекції. Переривання терапії рекомендовано в разі позитивного ПЛР-тесту та верифікованої інфекції. Таким чином, у період існування пандемії при веденні пацієнтів лікар повинен персоніфіковано підходити до лікування кожного окремого хворого.

Незважаючи на дотримання всіх настанов протокольного лікування дітей з АР у клінічній практиці

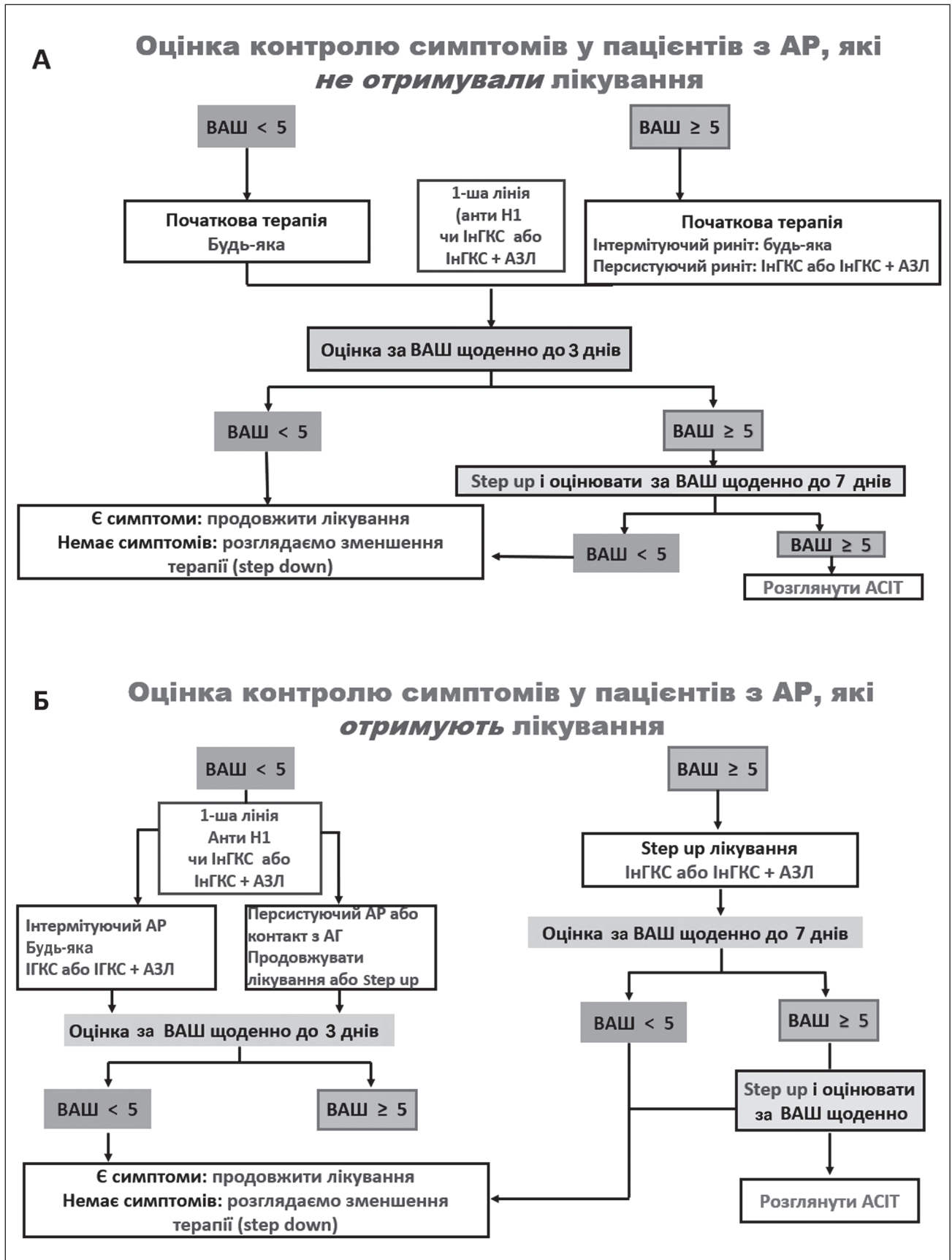


Рисунок 1. Алгоритм вибору фармакотерапії в підлітків і дорослих із застосуванням ВАШ, за даними ARIA 2020 [32]

Примітка: розгляньте ІГКС + АЗЛ, якщо попереднє лікування неефективне (анамнез).

періодично з'являються пацієнти, які не піддаються рекомендованій терапії. Вони потребують персоналізованого плану лікування та подальшого ведення. На сьогодні перспективним напрямком в галузі охорони здоров'я, що швидко розвивається, є хрономедицина, головний принцип дії якої полягає в оптимальній координації часу терапії та дозування препарату. Слід зазначити, що найбільша ефективність від лікування досягається в тому разі, якщо ліки діють тоді, коли структура-мішень найбільш чутлива [34]. Галузь хронофармакології використовує дані концепції для використання терапії синхронно з біологічними ритмами — це може бути більш корисним, ніж звичайний спосіб лікування [35].

Із урахуванням складного патомеханізму розвитку алергічних реакцій достатньо важливим є поглиблене вивчення молекулярних механізмів у регуляції циркадіанних ритмів, які є відносно новим науковим напрямком, що розкривають значимі перспективи в діагностиці та лікуванні багатьох захворювань, включаючи алергопатологію [36, 37]. Нещодавні дослідження почали виявляти, що внутрішня система хронометражу, яка називається циркадіанним годинником, відіграє ключову роль у часовій регуляції алергічної реакції [38]. З огляду на даний факт порушення циркадіанних механізмів суттєво впливає на часовий профіль, інтенсивність та сприйнятливості до алергічних реакцій [39]. Саме тому алергічні захворювання можуть стати ефективною мішенню для застосування хронотерапії, тобто досягнення максимальної ефективності під час призначення лікування з урахуванням циркадіанних ритмів та мінімізації побічних ефектів. Такий підхід дозволить враховувати годинникові модифікатори для оптимізації терапевтичних заходів у пацієнтів з АР [40, 41].

Циркадні ритми — це ендogenousні 24-годинні варіації, які зустрічаються практично у всіх фізіологічних процесах, є автономними та самостійними. Вони генеруються циркадними годинниками, розташованими в більшості типів клітин, у тому числі імунної системи. Був визнаний зв'язок між молекулярними циркадіанним годинником та імунною системою. Це глибоко впливає на клітинні функції, добовий ритм синтезу та вивільнення цитокінів, хемокинів, включаючи фагоцитоз, міграцію до запаленої або інфікованої тканини, цитолітичну активність та проліферативні реакції [42].

Дослідження молекулярних механізмів, які покладені в основу циркадіанних ритмів та епігенетичних аспектів, були відзначені Нобелівською премією у 2017 році [43]. Усі фізіологічні та біохімічні процеси в організмі людини знаходяться під молекулярно-генетичним контролем циркадної системи (рис. 2), що складається як із центрального, так і периферичного годинників, які використовують один і той же молекулярний механізм. На сьогодні відомо, що загальний принцип роботи системи біологічного годинника заснований на взаємодії систем оберненого зв'язку транскрипції, трансляції білків та представлений широким спектром генів, експресованих із 24-годинним ритмом [38]. Відомо дев'ять основних генів, що регулюють циркадіанні ритми, до яких належать *Bmal1*, *Clock*, *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2*, ген *Timless* та *Npas2*.

Циркадний ритм людини також залежить від секреції мелатоніну, що є нейрогуморальним фактором біологічного годинника та відіграє важливу роль на різних його рівнях [44]. Під час нормальної циркадної фази тьмяне світло викликає підвищення рівня мелатоніну, приблизно за 2 год до настання сну, а на світанку рівень знижується, що сприяє пробудженню. Природне яскраве світло — найпотужніший модифікатор циркадного циклу. Установлено, що циркадні ритми мелатоніну та кортизолу слини порушені в пацієнтів з АР [40]. Таким чином, добовий ритм нерозривно пов'язаний із патофізіологією алергічних захворювань, хоча точні механізми залишаються недостатньо вивченими. Інтенсивність симптомів та тяжкість самого алергічного процесу демонструють 24-годинну варіабельність багатьох імунологічних та алергічних захворювань, включаючи бронхіальну астму, алергічний риніт, atopічну екзему та хронічну кропив'янку.

Отримані зарубіжними науковцями висновки підкреслюють інтегративну роль циркадних ритмів у фізіології людини [44]. Змінні роботи та подорожі через часові пояси, а також штучне світло створюють нові

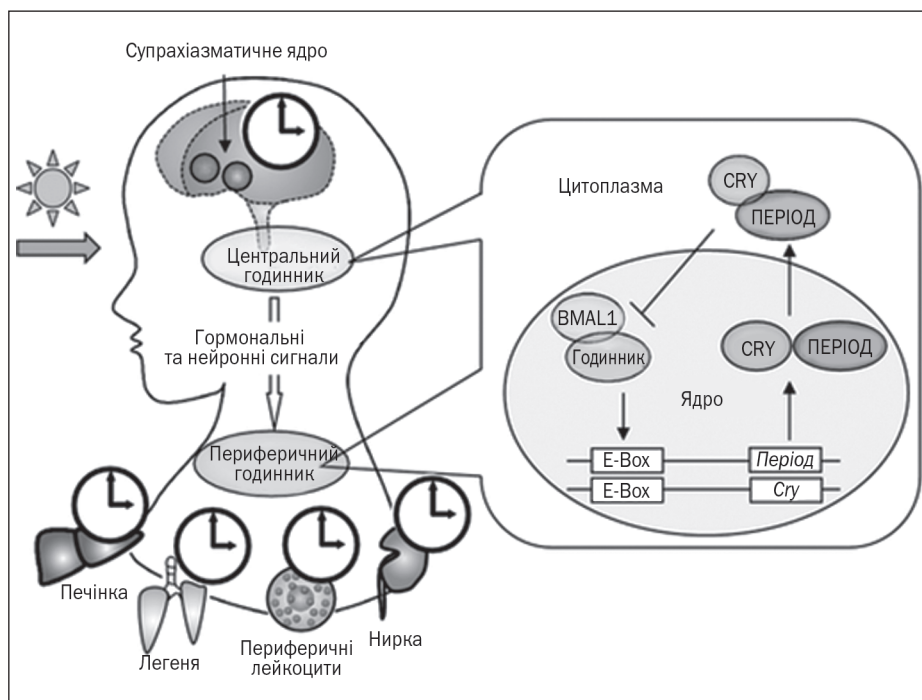


Рисунок 2. Схематичне зображення циркадної годинникової системи (Nakao A., 2015)

загрози для здоров'я, порушуючи циркадні ритми. Це супроводжується зміною тривалості та якості сну, що є одним з основних факторів, які визначають якість життя пацієнтів. Розлади в організмі, що виникають внаслідок неузгодженості між сформованими циркадними ритмами і новим режимом праці і відпочинку, призводять до розвитку десинхронозу. Дослідження даних відхилень становить напрямок хрономедицини — хронопатологію, у якій галузь хронофармакології використовує дані концепції для призначення терапії синхронно з біологічними ритмами [45]. Пацієнти також можуть зменшити тяжкість симптомів АР, підтримуючи режим сну та пристосовуючи графік прийому ліків до свого хронотипу [40], оскільки режим дня, як правило, індивідуальний.

Симптоми та лабораторні показники алергічних захворювань, таких як АР, БА та хронічна кропив'янка, мають помітні циркадні варіації. Так, наприклад, у більшості хворих на алергічний риніт та астму симптоми погіршуються протягом ночі або рано-вранці, тим самим порушують сон та спричиняють зниження денної активності, або рано-вранці, коли спостерігається посилення назальних симптомів — так звана «ранкова атака» [38]. При цьому реактивність базофілів показує щоденні коливання залежно від активності цілодобових годин, що частково може пояснити тимчасові коливання симптомів при АР, що залежать від часу доби [46].

Науковцями було з'ясовано, що інтраназальні глюкокортикостероїди (ГКС) сприяють зсуву в часі ритму гена *Per2* в слизовій оболонці носа миші в період найбільшої дії сироваткових ГКС [47], що свідчить про те, що циркадний ритм ендogenous глюкортикостероїдів регулює носовий периферичний годинник [48]. Узагальнюючи дані висновки, можна сказати, що з метою досягнення максимального клінічного ефекту пацієнти з АР повинні приймати назальні стероїди ввечері [41].

Дослідники також припускають, що симптоми АР можуть посилюватися через нерегулярний час прийому їжі, що може призвести до впливу на організм IgE/тучних клітин. Якщо пацієнти дотримуються режиму харчування, це може допомогти в регулюванні годинника тучних клітин і зменшити загострення АР [44].

Гени годинника в кінцевому результаті контролюють широкий спектр циркадних ритмів, що беруть участь у фізіології. Хронотерапія особливо актуальна, коли ризик або інтенсивність симптомів захворювання з часом передбачувано змінюються. Ефективність та токсичність кількох препаратів варіюють залежно від часу дозування. На такі хронофармакологічні явища впливає не тільки фармакодинаміка, але й фармакокінетика ліків [49]. Подібним чином було досліджено багато класів ліків для хронотерапії БА [38, 42]. У результаті отримані дані дозволяють припустити, що вивчення молекулярних механізмів циркадного годинника при АР сприятиме розробці нових стратегій профілактики та лікування даного захворювання.

На підставі вищенаведеного можна зробити висновки про те, що АР є важливою медико-соціальною

проблемою сучасності, значення якого істотно зростає протягом останніх років. Тому необхідно враховувати індивідуальні особливості пацієнтів, звертати увагу як на назальні, так і на екстраназальні симптоми захворювання, враховувати всі патогномонічні діагностичні аспекти, оскільки гіподіагностика даного алергологічного захворювання призводить до неадекватної терапії, ускладнень і подальшого формування більш тяжких форм atopії та зниження якості життя в дітей загалом.

Поглиблене вивчення патогенетичної ролі циркадного молекулярного годинника в дітей із сезонним алергічним ринітом за допомогою інформативних молекулярно-генетичних методів може дозволити детально охарактеризувати циркадний механізм регуляції алергічного запалення слизової оболонки верхніх дихальних шляхів [38]. У подальшому дані дослідження можуть являти собою альтернативу для покращення контролю за перебігом алергопатології та стати підґрунтям для організації комплексної системи моніторингу, розробки нових стратегій лікування і профілактики АР у дітей.

Таким чином, своєчасна верифікація алергічного риніту в дітей та контроль за перебігом захворювання за допомогою сучасних опитувальників є важливим інструментом для лікаря-клініциста в роботі з пацієнтом. Урахування всіх складних патогенетичних концепцій формування алергії, новітнього наукового напрямку вивчення молекулярних механізмів циркадного годинника дозволить покращити контроль симптомів хворого, стандартизувати діагностичні алгоритми та підвищити ефективність терапії.

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

Список літератури

1. Lake I.R., Jones N.R., Agnew M. et al. Climate change and future pollen allergy in Europe. *Environ Health Perspect.* 2017. 125(3). 385-391. doi: 10.1289/EHP173.
2. Zuberbier T., Lotvall J., Simoens S., Subramanian S.V., Church M.K. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA (2) LEN review. *J. Allergy.* 2014. 69(10). 1275-1279. doi: 10.1111/all.12470. PMID: 24965386.
3. Turner P.J., Kemp A.S. Allergic rhinitis in children. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 2012. Vol. 48. P. 302-310.
4. Strózek J., Samoliński B., Klak A., Gawińska-Drużba E. et al. THE INDIRECT COSTS OF ALLERGIC DISEASES. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* 2019. Jun 14. 32(3). 281-290. doi: <https://doi.org/10.13075/ijom.1896.01275>.
5. Keith P.K., Desrosiers M., Laister T., Schellenberg R.R., Wasserman S. The burden of allergic rhinitis (AR) in Canada: perspectives of physicians and patients. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2012, Jun 1. 8(1). 7. doi: 10.1186/1710-1492-8-7. PMID: 22656186.
6. Охотнікова О.М. Труднощі первинної діагностики та сучасні можливості лікування алергічного риніту у дітей раннього віку. *Педіатрія.* 2021. № 2(58). С. 35.
7. Зайков С.В., Гацька Д.О., Корицька І.В. Спектр сенситивізації до алергенів у дітей та молоді Вінницької області з респіраторною алергією. *Астма та алергія.* 2016. № 4. С. 25-29.

8. Клименко В.А., Серветник А.В. Этиологический спектр полинозов весеннего сезона в Харьковском регионе. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2016. Т. 16. Вип. 4. С. 121-125.
9. Pawankar R., Mori S., Ozu C., Kimura S. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pac. Allergy*. 2011 Oct. 1(3). 157-167.
10. Scadding G.K. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch. Dis. Child*. 2015 Jun. 100(6). 576-582. doi: 10.1136/archdis-child-2014-306300.
11. Vandenplas O., Vinnikov D., Blanc P.D. et al. Impact of rhinitis on work productivity: A systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2018 Jul-Aug. 6(4). 1274-1286. e1279. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.002.
12. Blaiss M.S., Hammerby E., Robinson S., Kennedy-Martin T., Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: A literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Jul. 121(1). 43-52.e3. doi: 10.1016/j.anaai.2018.03.028. PMID: 29626629.
13. Weissenbruch R., Klimek L., Gálffy G. MP-AzeFlu Improves the Quality-of-Life of Patients with Allergic Rhinitis. *J. Asthma Allergy*. 2020, Dec 2. 13. 633-645. doi: 10.2147/JAA.S277734. PMID: 33293835.
14. Brown T. Diagnosis and Management of Allergic Rhinitis in Children. *Pediatric Annals*. 2019. 48(12). 485-488. doi: 10.3928/19382359-20191111-01.
15. Dass K., Petrusan A.J., Beaumont J., Zee P., Lai J., Fishbein A. Assessment of sleep disturbance in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017. 118. 505-506. doi: 10.1016/j.anaai.2016.12.022.
16. Loekmanwidjaja J., Carneiro A.C., Nishinaka M.L. Sleep disorders in children with moderate to severe persistent allergic rhinitis. *Braz. J. Otorhinolaryngol*. Mar-Apr 2018. 84(2). 178-184. doi: 10.1016/j.bjorl.2017.01.008.
17. Lin S., Wang S., Lu M., Wang C., Koo M. Acute rhinosinusitis among pediatric patients with allergic rhinitis: A nationwide, population-based cohort study. *PLoS One*. 2019, Feb. 12. 14(2). e0211547. doi: 10.1371/journal.pone.0211547.
18. Hsieh M.T., Liang S.H., Yang Y. et al. Allergic rhinitis increases the risk of incident panic disorder among young individuals: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *J. Affect. Disord*. 2019. 1. 252. 60-67. doi: 10.1016/j.jad.2019.04.037.
19. Campbell A.P., Hoehle L.P., Phillips K.M., Caradonna D.S., Gray S.T., Sedaghat A.R. Depressed mood is associated with loss of productivity in allergic rhinitis. *Allergy*. 2018. 73(5). 1141-1144. doi: 10.1111/all.13387.
20. Ткаченко О.Я. Актуальність вивчення показника якості життя в дітей з алергічними захворюваннями. *Здоров'я дитини*. 2013. № 8. С. 151-155.
21. Охотнікова О.М., Глогуш І.І. Алергічний риніт і бронхіальна астма у дітей дошкільного віку: можливості сучасної терапії коморбідних захворювань. *Современная педиатрия*. 2017. 5(85). 73-86. doi: 10.15574/SP.2017.85.73.
22. Gani F., Lombardi C., Barrocu L. et al. The control of allergic rhinitis in real life: a multicenter cross-sectional Italian study. *Clin. Mol. Allergy*. 2018. 16. 4. doi: 10.1186/s12948-018-0082-y. PMID: 29434524.
23. Tosca M.A., Del Barba P., Licari A., Ciprandi G., Asthma Rhinitis Control Study Group. The Measurement of Asthma and Allergic Rhinitis Control in Children and Adolescents. *Children (Basil)*. 2020. 7(5). 43. doi: 10.3390/children7050043.
24. Linhares D.V., da Fonseca J.A., Borrego L.M. et al. Validation of control of allergic rhinitis and asthma test for children (CARATKids) — a prospective multicenter study. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2014. 25(2). 173-179. doi: 10.1111/pai.12218.
25. Bousquet J., Devillier P., Arnavielhe S. et al. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology with real-world data: The MASK observational pilot study. *Allergy*. 2018. 73(9). 1763-1774. doi: 10.1111/all.13406.
26. Охотнікова О.М., Гладуш Ю.І., Бондаренко Л.В. та ін. Алергічний риніт у дітей: нагальні питання діагностики і терапії. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. № 1(80). 2015. С. 26-36.
27. Уманець Т.Р., Матвєєва С.Ю. Алергічний риніт у дітей: на допомогу лікарю-педіатру. *Здоров'я ребенка*. 2016. 5 (73). С. 137-140. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.5.73.2016.78313>.
28. Наумова О.О., Коломійченко О.С., Гогунська І.В. Застосування молекулярної алергодіагностики для прогнозу ефективності АСИТ і тяжкості перебігу перекресної харчової алергії у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом із сенсibilізацією до пилюк дерев. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 1-allergo. 2017. С. 12-21.
29. Lombardi C., Musico E., Rastrelli F., Bettoncelli G., Passalacqua G., Canonica G.W. The patient with rhinitis in the pharmacy. A cross-sectional study in real life. *Asthma Res. Pract*. 2015. 4. 1. 4. doi: 10.1186/s40733-015-0002-6.
30. Brozek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines — 2016 revision. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2017. 140. 950-958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
31. Крючко Т.А., Ткаченко О.Я., Вовк Ю.А., Луканин А.В. Лікування алергічного риніту: шлях від доказової до практичної медицини. *Современная педиатрия*. 2014. 5(61). С. 83-86.
32. Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A. et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2020. 145(1). 70-80. e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049.
33. Klimek L., Jutel M., Akdis C. et al. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement. *Allergy*. 2020. Jul. 75(7). 1546-1554. doi: 10.1111/all.14336.
34. Ballesta A., Innominato P.F., Dallmann R., Rand D.A., Lévi F.A. Systems Chronotherapeutics. *Pharmacol Rev*. 2017 Apr. 69(2). 161-199. doi: 10.1124/pr.116.013441.
35. Moitra S., Haldar P., Moitra S. Individual chronotype may confound with asthma symptoms and therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2018. Vol. 199. Is. 3. doi:10.1164/rccm.201809-1630LE.
36. Nakao A. Circadian Regulation of the Biology of Allergic Disease: Clock Disruption Can Promote Allergy. *Front. Immunol*. 2020, Jun. 12. 11. 1237. doi: 10.3389/fimmu.2020.01237.
37. Kaidashev I. Роль молекулярних часів циркадианних ритмів в патогенезі метаболічного синдрому. *Ендокринологія*. 2020. 25. 2 (черв. 2020). 158-170.
38. Nakao A., Nakamura Y., Shibata S. The circadian clock functions as a potent regulator of allergic reaction. *Allergy*. 2015. 70 (5). 467-73. doi: 10.1111/yci.12596.
39. Waggoner S.N. Circadian Rhythms in Immunity. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2020, Jan 10. 20(1). 2. doi: 10.1007/s11882-020-0896-9.
40. Bujara S. Telling Time by Asthma, Allergy Symptom Severity. 2018. [Electronic resource] <https://www.pulmonologyadvisor.com/home/topics/allergies/telling-time-by-asthma-allergy-symptom-severity/2/>
41. Paganelli R., Petrarca C., Di Gioacchino M. Biological clocks: their relevance to immune-allergic diseases. *Clin. Mol. Allergy*. 2018, Jan 10. 16. 1. doi: 10.1186/s12948-018-0080-0.
42. Durrington H.J., Farrow S.N., Loudon A.S., Ray D.W. The circadian clock and asthma. *Thorax*. 2014 Jan. 69(1). 90-92. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203482.

43. NobelPrize.org. [Electronic resource] The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017. Nobel Media AB 2018. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/summary/>. Accessed November 17, 2018.
44. Nakao A. Clockwork allergy: How the circadian clock underpins allergic reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018 Oct. 142(4). 1021-1031. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.007.
45. Ohdo S., Koyanagi S., Matsunaga N. Chronopharmacological strategies focused on chrono-drug discovery. *Pharmacology & Therapeutics.* Vol. 202. Oct 2019. P. 72-90. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.018>.
46. Ando N., Nakamura Y., Ishimaru K. et al. Allergen-specific basophil reactivity exhibits daily variations in seasonal allergic rhinitis. *Allergy.* 2015 Mar. 70(3). 319-322. doi: 10.1111/all.12552.
47. Honma A., Yamada Y., Nakamaru Y., Fukuda S., Honma K., Honma S. Glucocorticoids Reset the Nasal Circadian Clock in Mice. *Endocrinology.* 2015 Nov. 156(11). 4302-4311. doi: 10.1210/en.2015-1490.
48. Nakamura Y., Nakano N., Ishimaru K. Inhibition of IgE-mediated allergic reactions by pharmacologically targeting the circadian clock. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016 Apr. 137(4). 1226-1235. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.052.
49. Dallmann R., Okyar A., Lévi F. Dosing-Time Makes the Poison: Circadian Regulation and Pharmacotherapy. *Trends Mol. Med.* 2016 May. 22(5). 430-445. doi: 10.1016/j.molmed.2016.03.004.

Отримано/Received 09.07.2021

Рецензовано/Revised 19.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 25.07.2021 ■

Information about authors

T.O. Kruchko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine; phone/fax: (0532) 60-64-91; e-mail: drkruchko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>

O.Ya. Tkachenko, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine; phone/fax: (0532) 60-64-91; e-mail: tkolga5@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9976-6430>

V.V. Sherbak, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine; phone/fax: (0532) 60-64-91; e-mail: sherbakviktoria@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9268-6454>

I.O. Kolenko, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine; phone/fax: (0532) 60-64-91; e-mail: stella556@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2124-4509>

L.M. Bubyri, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine; phone/fax: (0532) 60-64-91; e-mail: lyudmila.bubyri@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9736-3593>

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.

T.O. Kruchko, O.Ya. Tkachenko, V.V. Sherbak, I.O. Kolenko, L.M. Bubyri
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

The current state of the problem with the diagnosis and treatment of allergic rhinitis in pediatric practice

Abstract. Among all allergic diseases in pediatric practice, allergic rhinitis is one of the most common pathologies of the upper respiratory tract. This review deals with the problem of modern principles for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis in children based on the analysis of literature sources using electronic databases PubMed, Web of Science, MedLine, the Cochrane Library. Allergic rhinitis is an important medical and social problem of our time the importance of which has increased significantly in recent years. The growing number of people sensitized to pollen, the variety of symptoms and the negative impact on the quality of life of patients make pollen allergy one of the major problems in pediatrics. Despite the development of international national protocols and clinical guidelines, in many countries the control of allergic rhinitis in children remains insufficient. Therefore, it is necessary to take into account the individual characteristics of patients, pay attention to both nasal and extranasal symptoms, consider all pathognomonic diagnostic

aspects, because the underdiagnosis of this allergic disease leads to inadequate therapy, complications, more severe atopy and reduced quality of children's life in general. Recently, there is growing evidence of the need for personalized selection of the most effective therapy for allergic rhinitis in children. In-depth study of the pathogenetic role of circadian molecular clock in children with seasonal allergic rhinitis using informative molecular genetic methods may allow characterizing in detail the mechanism of regulation of allergic inflammation of the upper airway mucosa and evaluating the role of circadian genes in the development of allergic diseases, in particular allergic rhinitis. In the future, these studies may become an alternative to improve control over the course of allergy and the organization of a comprehensive monitoring system, development of new strategies for the treatment and prevention of allergic rhinitis in children.

Keywords: allergic rhinitis; children; treatment; circadian molecular clock; review

Регуляція вмісту мікроРНК. Частина 2. Деградація мікроРНК

Резюме. У науковому огляді наведено процес регуляції вмісту мікроРНК — деградація 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 надана характеристика найважливішого процесу метаболізму РНК — деградації 3'→5' РНК. Деградація мікроРНК притаманна організмам всіх царств життя і бере участь у регуляції представництва РНК, усуненні дисфункціональних або неправильно сконструйованих молекул РНК і процесингу попередників РНК. Наведені екзорибонуклеази, що впливають на стабільність зрілих форм мікроРНК. Підкреслено, що екзорибонуклеази XRN деградують різноманітні РНК-субстрати під час загального розпаду РНК і беруть участь у таких спеціалізованих процесах, як нонсенс-опосередкована деградація, сайленсинг генів, матурація рРНК і термінація транскрипції. Наведено, що екзорибонуклеаза XRN2 відіграє вирішальну роль у термінації транскрипції під час вірусної інфекції, а саме проявляє цитоплазматичну протівірусну активність щодо вірусу гепатиту С. Розглянута роль РНК-деградувальної екзосоми в деградації мікроРНК. РНК-деградувальна екзосома є убіквітарним комплексом і 3'-5'-ендо- та екзорибонуклеаз еукаріотів, що взаємодіє з декількома кофакторами процесингу та здійснює деградацію практично всіх класів цитоплазматичних РНК. У статті відображено функцію еволюційно-консервативної фосфоролітичної 3'-5'-екзорибонуклеази — полінуклеотидфосфорилази. Показана роль екзорибонуклеази 1, яка є еволюційно консервативною 3'-5'-екзорибонуклеазою родини DEDDh, що бере участь у кінцевому процесингу 5.8S рРНК, реплікаційно-залежних гістонових мРНК, міРНК і мікроРНК. Зазначено, що екзорибонуклеаза Eri1 регулює глобальний гомеостаз мікроРНК у лімфоцитах і бере участь у розвитку NK-клітин і протівірусній відповіді. Таким чином, одним із механізмів регуляції вмісту мікроРНК є найважливіший процес метаболізму РНК, притаманний організмам всіх царств життя, а саме деградація мікроРНК.

Ключові слова: мікроРНК; деградація мікроРНК; екзорибонуклеази; РНК-деградувальна екзосома; полінуклеотидфосфорилаза; огляд

Вступ

Регуляція вмісту мікроРНК здійснюється за рахунок контролю над транскрипцією за допомогою редагування мікроРНК, тайлінгу (уридинілювання, аденілілювання) мікроРНК і деградації мікроРНК [3, 13, 18, 38].

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

Деградація мікроРНК

Деградація 3'→5' РНК є найважливішим процесом метаболізму РНК, що притаманний організмам всіх царств життя і бере участь у регуляції представництва РНК, усуненні дисфункціональних або неправильно сконструйованих молекул РНК і процесингу попередників РНК [15, 21, 27]. Рівень концентрації зрілих ефекторних форм мікроРНК багато в чому залежить від активності деградації їх молекул, яку здійснюють екзорибонуклеази (табл. 1).

Деградація мікроРНК може бути виконана від кепа до хвоста молекули (5' → 3') і від хвоста до кепа молекули (3'→5') 5'-3'-екзорибонуклеази або 3'-5'-екзорибонуклеази відповідно.

5'-3'-екзорибонуклеази XRN

Представники родини 5'-3'-екзорибонуклеаз XRN (5'-3' exoribonucleases) відіграють ключову роль у деградації РНК, в тому числі і мікроРНК у еукаріотів. Екзорибонуклеази XRN є життєво необхідними ферментами, делеція генів яких супроводжується внутрішньоємбріональним летальним результатом експериментальних тварин на тлі різних аномалій розвитку органів і систем [4]. Висококонсервативні представники родини XRN представлені одним цитоплазматичним ферментом XRN1/PACMAN і одним або декількома ядерними ферментами (XRN2/RAT1 і XRN3). Екзорибонуклеази

XRN деградують різноманітні РНК-субстрати під час загального розпаду РНК і беруть участь у таких спеціалізованих процесах, як нонсенс-опосередкована деградація (nonsense-mediated decay — NMD), сайленсинг генів, матурація рРНК і термінація транскрипції (табл. 2) [14, 21, 23, 25].

Функціональна активність XRN екзорибонуклеаз, рівень комплементарності мікроРНК і мРНК, активність РНК-зв'язуючих протеїнів зумовлюють стабільність зрілих форм мікроРНК (рис. 1).

Екзорибонуклеаза XRN1 розщеплює різні цитоплазматично розташовані РНК, включаючи нкРНК і NMD-субстрати [19], в тому числі імпортовані мікроРНК [37].

Екзорибонуклеаза XRN2, яка переважно локалізована в ядрі клітини, розпізнає одноланцюгові з монофосфатним 5'-кінцем РНК і розщеплює їх до монону-

Таблиця 1. Екзорибонуклеази, що впливають на стабільність зрілих форм мікроРНК [36]

Нуклеаза	МікроРНК	Об'єкт
XRN2	let-7c	C. elegans
XRN1	miR-382	HEK293 клітини людини
	miR-277	D. melanogaster, Drosophila (S2 клітини)
Комплекс XRN1 — DCS1	let-7, miR-57, miR-59, miR-235, miR-241	C. elegans
Dis3 (екзосома)	miR-252	D. melanogaster
Rrp41 (екзосома)	miR-382	HEK293 клітини людини
PNPase	miR-211	HO-1 клітини людини
Eri1	Різні мікроРНК	Натуральні кілери та CD4+ Т-клітини людини

Таблиця 2. Основні молекулярні функції та субстрати представників родини 5'-3'-екзорибонуклеаз XRN [25]

	Функції	Субстрат	Система
XRN1	Деградація мРНК	Декепінгова мРНК	Sc; At (XRN4 ^c); Hs
	Деградація мРНК	3'-проміжний етап ендонуклеолітичної деградації	Sc; At (XRN4 ^c); Dm; Hs
	Деградація мРНК	Сплайсинг-дефектні інтронні петлі	Sc
	Деградація нкРНК	Довгі нкРНК	Sc
XRN2	Деградація пре-мРНК	3'-фрагмент котранскрипційно розщепленої пре-мРНК, що зароджується	Sc; Hs; At
	Процесинг пре-рРНК	5'-кінець 5.8S і прекурсор рРНК 25S	Sc; At (XRN2)
	Процесинг нкРНК	Вирізані петлі попередників мікроРНК	At
	Деградація нкРНК	РНК, що містить теломерні повтори (telomeric repeat-containing RNA — TERRA)	Sc
XRN1 і XRN2	Формування нкРНК	Малі РНК, що асоційовані з сайтами стар-ту транскрипції (Transcription Start Site-associated — TSSa)	Hs
	Деградація нкРНК	Зрілі мікроРНК	Ce; Hs (XRN1)
	Деградація нкРНК	Гіпомодифіковані зрілі тРНК	Sc
	Деградація пре-мРНК	Некепірована аберантна пре-мРНК	Sc; Hs (XRN2)
	Деградація пре-мРНК	Несплайсована пре-мРНК, що зароджується	Sc; Hs (XRN2)
	Процесинг нкРНК	МякРНК	Sc

клеотидів. Екзорибонуклеаза XRN2 відіграє основну роль у зупинці транскрипції, обумовленої РНКП II. Пригнічення активності даної транскрипції запобігає утворенню патогенних довгих аберантних мРНК. Також XRN2 викликає деградацію поліаденілірованої пре-мРНК, що зароджується [23, 28].

Встановлено, що деградація зрілих мікроРНК (miR let-7) нематою *Caenorhabditis elegans* обумовлена активністю 5'-3'-екзорибонуклеази XRN2. Виснаження екзорибонуклеази XRN2 супроводжується збільшенням представництва зрілих форм miR let-7. Також екзорибонуклеаза XRN2 сприяє вивільненню мікроРНК із комплексу miRISC, механізм якого, однак, до сьогодні залишається невідомим [5]. Екзорибонуклеаза XRN2 відіграє вирішальну роль у термінації транскрипції під час вірусної інфекції. Так, Cecilia D. Sedano, Peter Sarnow [30] встановили, що виснаження XRN2 призводить до акумуляції РНК вірусу гепатиту С (hepatitis C virus — HCV), тоді як надлишкова експресія XRN2 супроводжується зниженням кількості копій вірусної РНК. Виснаження XRN2 не змінює швидкості трансляції або реплікації РНК HCV, але впливає на стійкість вірусної РНК. Таким чином, екзорибонуклеаза XRN2 проявляє цитоплазматичну противірусну активність щодо HCV.

Деякі мікроРНК перешкоджають проявам екзорибонуклеазної активності ферментів XRN1 і XRN2. Відомо, що мікроРНК miR-122 захищає РНК HCV від деградації екзорибонуклеазами XRN1 і XRN2. Вміст РНК HCV і вірусних протеїнів різко знижується після секвестрування miR-122 антисмисловими олігонуклеотидами miR-122. Показано, що miR-122 утворює оліго-

мерний комплекс з 5'-кінцевими послідовностями РНК HCV, який захищає вірусний геном від нуклеолітичної деградації або сенсорів імунної відповіді (рис. 2) [22, 31].

3'-5'-екзорибонуклеази РНК-деградуєча екзосома

РНК-деградуєча екзосома є убиквітарним комплексом і 3'-5'-ендо- та екзорибонуклеаз еукаріотів, що взаємодіє з декількома кофакторами процесингу і здійснює деградацію практично всіх класів цитоплазматичних РНК. РНК-деградуєча екзосома бере участь у різних шляхах процесингу ядерних РНК, в тому числі мРНК, якРНК, тРНК і 5,8S рРНК, а також деградує побічні продукти обробки РНК, такі як 5'-ETS (5' External Transcribed Sequence). Екзосома контролює якість РНК, деградуєчи аберантні молекули РНК (рРНК, тРНК, якРНК, якРНК) в ядрі і в цитоплазмі клітини [2, 9, 17, 24]. Ідентифіковано три основні класи ферментів РНК-деградуєчих екзосом, що здійснюють деградацію 3'→5' молекул РНК в бактеріях, археях та еукаріотах; до них належать: 1) ферменти, що каталізують процесивний гідролітичний розпад РНК (бактеріальна РНКаза II і РНКаза R, і еукаріотична Rpr44); 2) ферменти, що каталізують дистрибутивний гідролітичний розпад РНК (бактеріальна РНКаза D і еукаріотична Rpr6); 3) ферменти з екзорибонуклеазною процесивною фосфоролітичною активністю (бактеріальна і мітохондріальна PNase й архейна екзосома) [16].

Консервативне ядро РНК-деградуєчої екзосоми складається з каталітично інертного 9-субодиничного кільця і 3'-5'-рибонуклеази Dis3/Rpr44. 9-субодиничний комплекс (Ехo9) утворений шістьма РН-

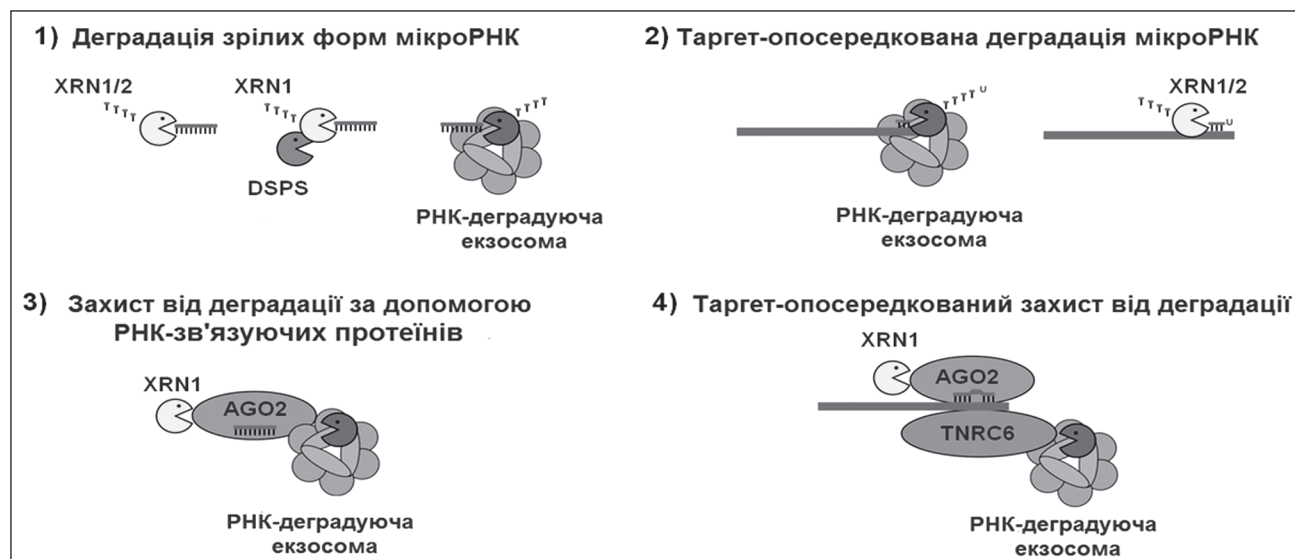


Рисунок 1. Вплив XRN екзорибонуклеаз на стабільність зрілих форм мікроРНК [36]

Примітки: 1) зрілі мікроРНК можуть бути деградовані такими екзорибонуклеазами, як XRN1/2, і представниками екзосом; 2) висока комплементарність між мікроРНК і її мРНК-мішенню може призвести до дестабілізації молекули зрілої мікроРНК. Даний механізм деградації мікроРНК отримав назву «таргет-опосередкована дестабілізація мікроРНК» (target-mediated miRNA destabilization — TMMD). Механізми, за допомогою яких висококомплементарні зрілі мікроРНК стають доступними для деградації, залишаються невідомими; 3) низька комплементарність асоціації мікроРНК-мРНК призводить до стабілізації зрілих мікроРНК за рахунок рекрутингу РНК-зв'язуючих протеїнів; 4) РНК-зв'язуючі протеїни, такі як AGO2, TNRC6 і транслін, що беруть участь у рекогніції мішені, захищають мікроРНК від екзорибонуклеолітичного розпаду.

подібними РНКазами (Rrp41, Rrp42, Rrp43, Rrp45, Rrp46 і Mtr3) і трьома РНК, що зв'язуються протеїнами (Rrp4, Rrp40 і Csl4). Комплекс Ехо9 є бочкоподібною структурою, що за архітектурою нагадує бактеріальні полінуклеотидні фосфорілази (bacterial polynucleotide phosphorylases — PNases) й архейні екзосоми. Усередині комплексу Ехо9 проходить центральний канал з трьома каталітичними центрами, який приймає молекулу РНК (рис. 3) [8, 10–12, 16].

РНК-деградуєча екзосома існує в трьох основних формах: у формі цитоплазматичного комплексу, який включає дев'ять субодиниць ядер і Rrp44 (Ехо1044) і має здатність деградувати цитоплазматичну РНК; в формі ядерного комплексу, утвореного Ехо9, Rrp44 і Rrp6 (Ехо1144/6), що має здатність деградувати ядерну РНК; і в формі ядерцевої екзосоми, що містить Ехо9 і Rrp6. Кожен із цих екзосомних комплексів взаємодіє з численними процесинговими кофакторами або різними РНК-нуклеазами (рис. 4) [16, 17, 20].

Каталітична активність РНК-деградуєчої екзосоми залежить від асоціації Ехо9 з гідролітичними рибонуклеазами Rrp6 і Rrp44/Dis3 або з паралогією Dis3L у цитоплазмі клітин людини [32].

Рибонуклеаза Dis3 (defective in sister chromatid disjoining 3), що ідентифікована у *Drosophila*, є каталітичним компонентом РНК-деградуєчої екзосоми, яка бере участь у деградації невеликої популяції мікроРНК. Зокрема, нокаут гена Dis3 супроводжується збільшенням концентрації зрілих форм miR-252-5p [36], а нокаут екзосомної субодиниці Rrp41 у клітинах людської лінії HEK293 викликає стабілізацію miR-382 [1].

Полінуклеотидфосфорілаза (деградосома)

Полінуклеотидфосфорілаза (polynucleotide phosphorylase — PNase) є еволюційно консервативною фосфоролітичною 3'-5'-екзорибонуклеазою, яка присутня практично в усіх живих організмах, виключаючи архей, трипаносом і гриби [29]. Даний фермент може функціонувати як екзорибонуклеаза (при високому рівні поляризації), каталізуючи 3'-5'-фосфоролізис, і як полімераза (при низькому рівні поляризації), забезпечуючи поліаденілювання хвоста молекули РНК. Людський гомолог PNase (hPNaseold-35) був уперше ідентифікований у термінально диференційованих

людських клітинах меланоми і прогероїдних фібробластах. У цитоплазмі клітини полінуклеотидфосфорілаза існує і як самостійна молекула, і як компонент мультипротеїнового комплексу. Зокрема, в бактеріях PNase асоційована з ендонуклеазою РНКазою Е, гемазазою DEAD-box RhlB і енолазою, гліколітичним ферментом. Даний комплекс містить приблизно 20 % від усієї кількості РНК-деградуєчої екзосоми. Сьогодні у людини ідентифіковані аналогі більшості компонентів бактеріальних деградосом [33].

Аналіз профілю експресії гена hPNaseold-35 показав, що він є переважно IFN-індуцибельним геном і відіграє ключову роль в IFN-індукованій зупинці росту клітин меланоми людини, здійснюючи деградацію мРНК с-Мус. Крім деградації мРНК с-Мус, hPNaseold-35 бере участь у регуляції стабільності декількох невеликих нкРНК. Продемонстровано, що hPNaseold-35 може специфічно зв'язувати та деградувати деякі зрілі мікроРНК (miR-221, miR-222 і miR-106b) і при цьому залишатися інтактною

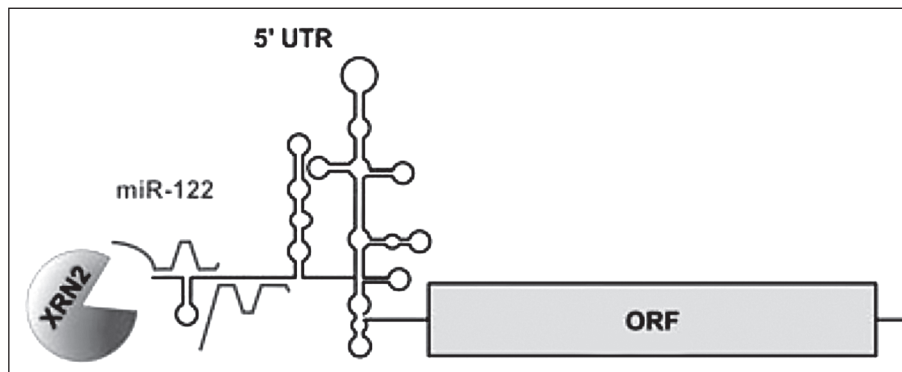


Рисунок 2. Взаємодія HCV, miR-122 та XRN2

Примітки: дві молекули miR-122 зв'язуються з 5'UTR регіоном РНК HCV, перешкоджають XRN2-опосередкованій 5'-3'-деградації; ORF (open reading frame) — відкрита рамка зчитування.

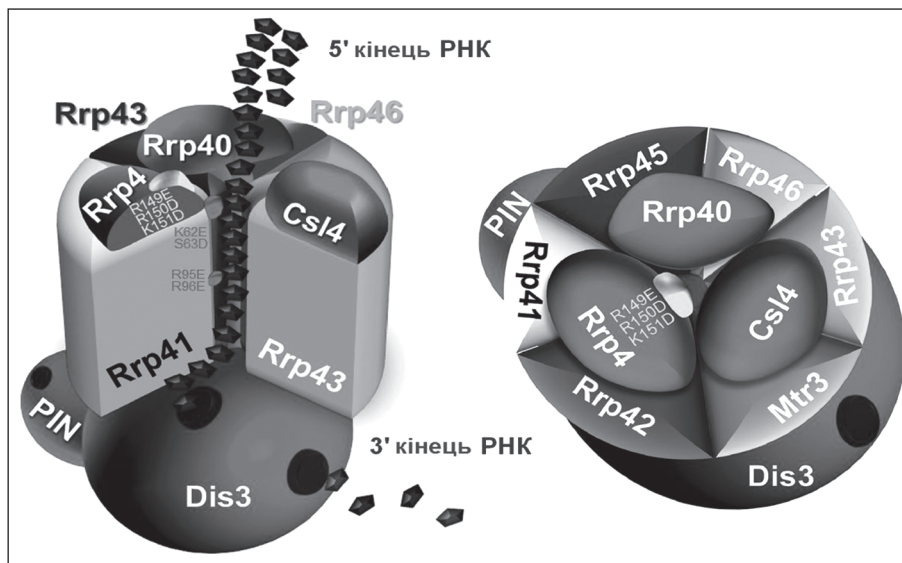


Рисунок 3. Архітектура РНК-деградуєчої екзосоми [9]

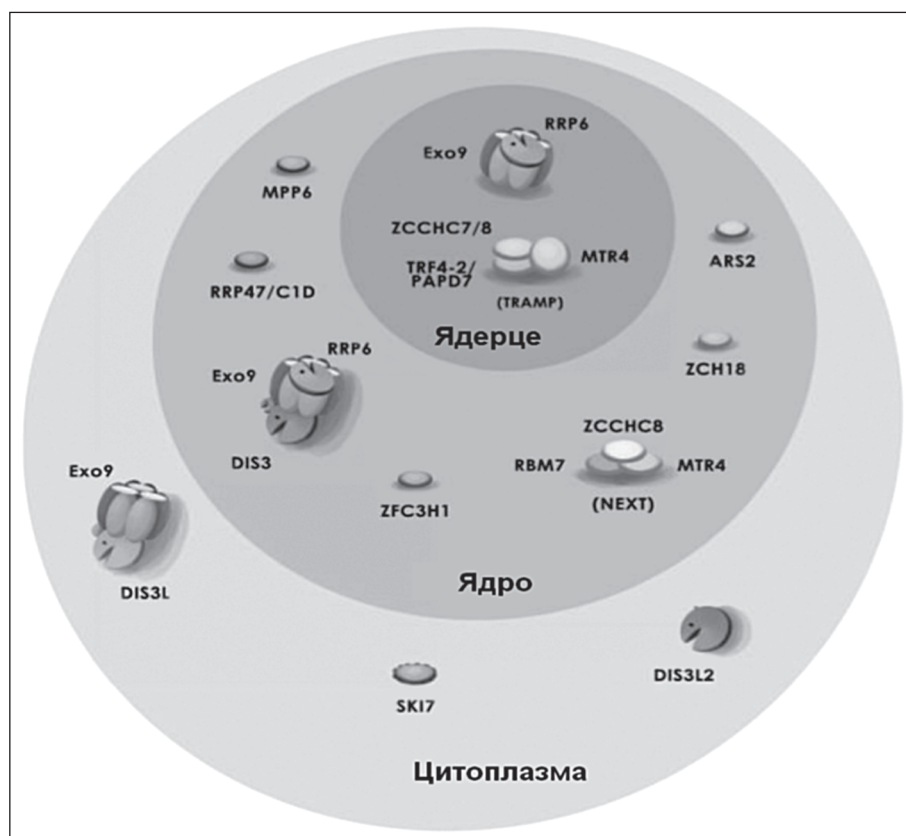


Рисунок 4. Форми РНК-деградуєчих екзосом людини [16]

до молекул інших мікроРНК (miR-184 і miR-let7a) [7, 26, 33].

Екзорибонуклеаза 1

Екзорибонуклеаза 1 (exoribonuclease 1 — ERI1), також відома як Thex1, є еволюційно консервативною 3'-5'-екзорибонуклеазою родини DEDDh, що бере участь у кінцевому процесингу 5.8S рРНК, реплікаційно-залежних гістонових мРНК, міРНК і мікроРНК. У мишей Eri1 деградує глобальний спектр мікроРНК [35].

Як і інші екзонуклеази родини DEDD, молекула екзорибонуклеази Eri1 характеризується наявністю консервативного каталітичного ядра, що складається з чотирьох кислих амінокислотних залишків — DEDD, які взаємодіють з іонами Mg^{2+} . Гістидиновий залишок каталітичного центру, взаємодіючи з Mg^{2+} , сприяє перетворенню води в нуклеофіль, що розщеплює термінальні олігорибонуклеотидні фосфодіефірні зв'язки [6]. Каталітична кишенька молекули Eri1 вміщує тільки один-два нуклеотиди, у зв'язку з чим дцРНК є малодоступним субстратом для Eri1, тоді як 3'-кінець одностанцюгових малих РНК (мікроРНК, міРНК) ефективно розщеплюється екзорибонуклеазою Eri1 [35]. Molly F. Thomas і співавтори [34] продемонстрували, що миші з дефіцитом екзорибонуклеази Eri1 характеризуються порушенням матурації НК-клітин. Нокаутні Eri1-/- НК-клітини відрізняються відсутністю експресії рецепторів Ly49 під час перебування в кістковому мозку і селективним зниженням експресії рецепторів Ly49D і Ly49H після вивільнення в периферичному руслі крові.

Згідно з даними авторів, основними мішенями екзорибонуклеази Eri1 мишей є мікроРНК NK- і Т-клітин. У нокаутних Eri1-/- клітинах спостерігається глобальне збільшення кількості мікроРНК. Ектопічна експресія протеїну Eri1 переважно сприяє зниженню рівня концентрації мікроРНК у зрілих нокаутних Eri1-/- Т-клітинах, а дефіцит Eri1, індукований під час цитомегаловірусної інфекції мишей, супроводжується порушенням матурації $Ly49H^+$ НК-клітин і зниженням активності вірус-специфічної клітинної відповіді. Таким чином, екзорибонуклеаза Eri1 регулює глобальний гомеостаз мікроРНК у лімфоцитах і бере участь у розвитку НК-клітин і протівірусній відповіді.

Висновки

Таким чином, одним із механізмів регуляції вмісту мікроРНК є найважливіший процес метаболізму РНК, притаманний організмам всіх царств життя, а саме деградація

мікроРНК. Ключову роль у деградації мікроРНК відіграють представники родини 5'-3'-екзорибонуклеаз XRN. Деградація практично всіх класів цитоплазматичних РНК здійснюється РНК-деградуєчою екзосоною, що контролює якість РНК, деградуєчи аберантні молекули РНК (рРНК, тРНК, мяРНК, мякРНК) в ядрі та цитоплазмі клітини.

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

Список літератури

1. Bail S., Swerdel M., Liu H. et al Differential regulation of microRNA stability. *RNA*. 2010 May. 16(5). 1032-9. doi: 10.1261/rna.1851510.
2. Black J.J., Johnson A.W. Genetics animates structure: leveraging genetic interactions to study the dynamics of ribosome biogenesis. *Current Genetics*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s00294-021-01187-y>
3. Cai Y., Yu X., Hu S., Yu J. A brief review on the mechanisms of miRNA regulation. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2009 Dec. 7(4). 147-54. doi: 10.1016/S1672-0229(08)60044-3.
4. Chang J.H., Xiang S., Tong L. 5'-3' exoribonucleases. In: Nicholson A.W., editor. *Ribonucleases*. Springer; Heidelberg, 2011. Vol. 26. P. 167-192.
5. Chatterjee S., Grosshans H. Active turnover modulates mature microRNA activity in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 2009 Sep 24. 461(7263). 546-9. doi: 10.1038/nature08349.
6. Cheng Y., Patel D.J. Crystallographic structure of the nuclease domain of 3'hExo, a DEDDh family member, bound to rAMP. *J. Mol. Biol.* 2004 Oct 15. 343(2). 305-12. Doi: 10.1016/j.jmb.2004.08.055.

7. Das S.K., Sokhi U.K., Bhutia S.K. et al Human polynucleotide phosphorylase selectively and preferentially degrades microRNA-221 in human melanoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. 2010 Jun 29. 107(26). 11948-53. doi: 10.1073/pnas.0914143107.
8. Delan-Forino C., Schneider C., Tollervey D. Transcriptome-wide analysis of alternative routes for RNA substrates into the exosome complex. *PLoS Genet*. 2017 Mar 29. 13(3). e1006699. doi: 10.1371/journal.pgen.1006699.
9. Drazkowska K., Tomecki R., Stodus K. et al The RNA exosome complex central channel controls both exonuclease and endonuclease Dis3 activities in vivo and in vitro/ K. Drazkowska. *Nucleic Acids Res*. 2013 Apr 1. 41(6). 3845-58. doi: 10.1093/nar/gkt060.
10. Evguenieva-Hackenberg E., Hou L., Glaeser S., Klug G. Structure and function of the archaeal exosome. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2014 Sep-Oct. 5(5). 623-35. doi: 10.1002/wrna.1234.
11. Evguenieva-Hackenberg E. The archaeal exosome. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2011. 702. 29-38. doi: 10.1007/978-1-4419-7841-7_3.
12. Frazier M.N., Pillon M.C., Kocaman S. et al. Structural overview of macromolecular machines involved in ribosome biogenesis. *Curr Opin Struct Biol*. 2020. 67. 51-60. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2020.09.003>.
13. 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>.
14. Grosshans H., Chatterjee S. MicroRNAs and the regulated degradation of mature animal miRNAs. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2010. 700. 140-55. PMID: 21627036.
15. Hui Jiang, Lige Bai, Lina Ji et al. Degradation of MicroRNA miR-466d-3p by Japanese Encephalitis Virus NS3 Facilitates Viral Replication and Interleukin-1 β Expression. *Journal of Virology*. 2020 Jul. 94(15). e00294-20. doi: 10.1128/JVI.00294-20.
16. Januszyk K., Lima C.D. The eukaryotic RNA exosome. *Curr. Opin. Struct. Biol*. 2014 Feb. 24. 132-40. doi: 10.1016/j.sbi.2014.01.011.
17. Kilchert C. RNA Exosomes and Their Cofactors. *The Eukaryotic RNA Exosome. Methods in Molecular Biology*. 2020. 2062. 215-235. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9822-7_11
18. Koyano K., Bahn J.H., Xiao X. Extracellular microRNA 3' end modification across diverse body fluids. *Epigenetics*. 2020. doi: 10.1080/15592294.2020.1834922.
19. Labno A., Tomecki R., Dziembowski A. Cytoplasmic RNA decay pathways — Enzymes and mechanisms. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Dec. 1863(12). 3125-3147. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.09.023.
20. Lau B., Cheng J., Flemming D. et al. Structure of the maturing 90S pre-ribosome in association with the RNA exosome. *Mol. Cell*. 2021;81:293-303.e4. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.11.009>.
21. Liu X., Haniff H.S., Childs-Disney J.L., Shuster A., Aikawa H., Adibekian A., Disney M.D. Targeted Degradation of the Oncogenic MicroRNA 17-92 Cluster by Structure-Targeting Ligands. *Journal of the American Chemical Society*. 2020. 142(15). 6970-6982. doi: 10.1021/jacs.9b13159.
22. Machlin E.S., Sarnow P., Sagan S.M. Masking the 5' terminal nucleotides of the hepatitis C virus genome by an unconventional microRNA-target RNA complex. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. 2011 Feb 22. 108(8). 3193-8. doi: 10.1073/pnas.1012464108.
23. Miki T.S., Großhans H. The multifunctional RNase XRN2. *Biochem. Soc. Trans*. 2013 Aug. 41(4). 825-30. doi: 10.1042/BST20130001.
24. Morton D.J., Kuiper E.G., Jones S.K. et al The RNA exosome and RNA exosome-linked disease. *RNA*. 2018 Feb. 24(2). 127-142. doi: 10.1261/rna.064626.117.
25. Nagarajan V.K., Jones C.I., Newbury S.F., Green P.J. XRN 5'→3' exoribonucleases: structure, mechanisms and functions. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013 Jun-Jul. 1829(6-7). 590-603. doi: 10.1016/j.bbagr.2013.03.005.
26. Nejad C., Pillman K.A., Siddle K.J. et al. miR-222 isoforms are differentially regulated by type-I interferon. *RNA*. 2018 Mar. 24(3). 332-341. doi: 10.1261/rna.064550.117.
27. Porrua O., Libri D. RNA quality control in the nucleus: the Angels' share of RNA. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013 Jun-Jul. 1829(6-7). 604-11. doi: 10.1016/j.bbagr.2013.02.012.
28. Proudfoot N.J. Ending the message: poly(A) signals then and now. *Genes. Dev*. 2011 Sep 1. 25(17). 1770-82. doi: 10.1101/gad.17268411.
29. Sarkar D., Fisher P.B. Polynucleotide phosphorylase: an evolutionary conserved gene with an expanding repertoire of functions. *Pharmacol. Ther*. 2006 Oct. 112(1). 243-63. PMID: 16733069.
30. Sedano C.D., Sarnow P. Hepatitis C virus subverts liver-specific miR-122 to protect the viral genome from exoribonuclease Xrn2. *Cell. Host. Microbe*. 2014 Aug 13. 16(2). 257-264. doi: 10.1016/j.chom.2014.07.006.
31. Sedano C.D., Sarnow P. Interaction of host cell microRNAs with the HCV RNA genome during infection of liver cells. *Semin. Liver. Dis*. 2015 Feb. 35(1). 75-80. doi: 10.1055/s-0034-1397351.
32. Sikorska N., Zuber H., Gobert A. RNA degradation by the plant RNA exosome involves both phosphorolytic and hydrolytic activities. *Nat. Commun*. 2017 Dec 18. 8(1). 2162. doi: 10.1038/s41467-017-02066-2.
33. Sokhi U.K., Bacolod M.D., Dasgupta S. et al Identification of genes potentially regulated by human polynucleotide phosphorylase (hPNPase old-35) using melanoma as a model. *PLoS One*. 2013 Oct 15. 8(10). e76284. doi: 10.1371/journal.pone.0076284.
34. Thomas M.F., Abdul-Wajid S., Panduro M. et al Eri1 regulates microRNA homeostasis and mouse lymphocyte development and antiviral function. *Blood*. 2012 Jul 5. 120(1). 130-42. doi: 10.1182/blood-2011-11-394072.
35. Thomas M.F., L'Etoile N.D., Ansel K.M. Eri1: a conserved enzyme at the crossroads of multiple RNA-processing pathways. *Trends. Genet*. 2014 Jul. 30(7). 298-307. doi: 10.1016/j.tig.2014.05.003.
36. 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). 728-41. doi: 10.1080/15476286.2015.1040978.
37. Zangari J., Ilie M., Rouaud F. et al Rapid decay of engulfed extracellular miRNA by XRN1 exonuclease promotes transient epithelial-mesenchymal transition. *Nucleic. Acids. Res*. 2017 Apr 20. 45(7). 4131-4141. doi: 10.1093/nar/gkw1284.
38. Zhao S., Liu M.F. Mechanisms of microRNA-mediated gene regulation. *Sci. China Life Sci*. 2009 Dec. 52(12). 1111-6. doi: 10.1007/s11427-009-0152-y.

Отримано/Received 12.06.2021

Рецензовано/Revised 28.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 11.07.2021 ■

Information about authors

A.E. Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <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 2. Degradation of miRNAs

Abstract. The scientific review presents the process of regulation of microRNA content — microRNA degradation. To write the article, information was searched using databases Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. The article presents the characteristics of the most important process of RNA metabolism — degradation of 3'→5' RNA. Degradation of microRNA is inherent in organisms of all kingdoms of life and is involved in the regulation of RNA representation, elimination of dysfunctional or incorrectly constructed RNA molecules and processing of RNA precursors. Exoribonucleases that affect the stability of mature forms of miRNA are presented. It is emphasized that XRN exoribonucleases degrade various RNA substrates during total RNA degradation and are involved in specific processes such as nonsense-mediated degradation, gene silencing, rRNA maturation, and transcription termination. It is shown that exoribonuclease XRN2 plays a crucial role in the termination of transcription during viral infection, namely it has cytoplasmic antiviral activity against hepatitis C virus. The role of RNA-de-

grading exosome in microRNA degradation is presented. RNA-degrading exosome is a ubiquitous complex and 3'-5'-endo- and exoribonucleases of eukaryotes, which interacts with several processing cofactors and degrades almost all classes of cytoplasmic RNA. The article reflects the function of evolutionarily conserved phosphorolytic 3'-5'-exoribonuclease — polynucleotide phosphorylase. The role of exoribonuclease 1, which is an evolutionarily conserved 3'-5'-exoribonuclease of the DEDDh family, is involved in the final processing of 5.8S rRNA, replication-dependent histone mRNA, siRNA, and miRNA. Eri1 exoribonuclease has been shown to regulate global microRNA homeostasis in lymphocytes and to participate in NK cell development and antiviral response. Thus, one of the mechanisms of regulation of miRNA content is the most important process of RNA metabolism, which is inherent in organisms of all kingdoms of life, namely the degradation of miRNAs.

Keywords: microRNA; microRNA degradation; exoribonucleases; RNA-degrading exosome; polynucleotide phosphorylase; review

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 файла, що містить всі необхідні елементи (титольний 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 (рисунків, 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, PИHC 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 самоцитовання 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):
alexabaturov@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**