

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 16, № 6, 2021

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 16, № 6, 2021

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



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



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, № 6, 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, № 6, 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

Купрінченко 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_ilyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань
України, в яких можуть публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів
доктора і кандидата наук. Наказ МОН України
від 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 23.09.2021 р., протокол № 1

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. 8,60
Зам. 2021-ч-116. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:
Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
E-mail: medredactor@i.ua
yulish.yevgeniy@gmail.com
alexabatur@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: ТОВ «Ландпрес»
Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор
Абатуров О.Є.

Редакційна колегія

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

Наукові консультанти

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

Відповідальний секретар
Борисова Т.П. (Дніпро)

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

© Дніпровський державний медичний університет, 2021
© Донецький національний медичний університет, 2021
© Заславський О.Ю., 2021



Zdorov'e rebenka

Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 16, № 6, 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

**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 23/09/2021, Protocol № 1**

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 8.60.
Order 2021-ch-116. Circulation 12 000 copies.**

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

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

Print: Landpress Ltd.
Alchevskykh str., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief
Aleksandr Abaturov

Editorial Board

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

Academic Advisor

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

Executive Secretary
Borysova T.P. (Dnipro)

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

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

ВІТА ГЛЮКАН

дієтична
добавка

МІСТИТЬ БЕТА-ГЛЮКАН,
ЯКИЙ ПІДТРИМУЄ
ЗДОРОВ'Я ІМУННОЇ
СИСТЕМИ!¹

БЕЗ¹

- консервантів
- барвників
- підсолоджувачів
- глютену
- ароматизаторів
- лактози

Дітям
ВІД 3
років¹



ВІТА ГЛЮКАН
дієтична
добавка

натуральний комплекс з бета-глюканом¹ і обліпихою
в формі сиропу для підтримки оптимальної
роботи імунної системи у дітей віком від 3 років¹

¹. Згідно з маркуванням дієтичної добавки Вітаглюкан.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

Характеристика дієтичної добавки ВІТАГЛЮКАН (ДД)

Склад: сік зі свіжих плодів груш концентрований (58,3 %), сік зі свіжих плодів яблук концентрований (35 %), порошок устричного гриба (гливи), висушений обліпиховий сік. **Форма випуску:** сироп, 100 мл (мл) ± 5 % у скляній пляшці з мірним стаканчиком. **Властивості:** збалансоване поєднання складових підтримує оптимальну роботу імунної системи у період поширення застудних захворювань, а також при незбалансованому харчуванні, зниженні апетиту, хронічній втомі*.

*Інформація подана в скороченому вигляді. Повний обсяг інформації про ДД міститься в листку-вкладиші та маркуванні на упаковці ДД.

Найменування та місцезнаходження виробника: Терезія Компані с.р.о. (TEREZIA COMPANY s.r.o.), Чеська Республіка, На Наврсі 997/14, 141 00 Прага 4.

Найменування та місцезнаходження оператора ринку (прийняття претензій від споживачів): СУІП ТОВ «Сперко Україна», 21027, Україна, м. Вінниця, вул. 600-річчя, 25, тел./факс: (0432) 52 30 49.

Звіт ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України» № 3/28-А-1072/1-20-68648Е від 20.05.2020 р.

©2021 СУІП ТОВ «Сперко Україна».

Всі права захищені.

VIT-20210901.109-D

SPERCO

Зміст

Клінічна педіатрія

*Elif Güler Kazancı, Yasemin Üstündağ,
Deniz Güven*

Частота діагностики гострого
лімфобластного лейкозу в дітей
у зв'язку з пандемією COVID-19:
одноцентрове дослідження 7

*Муквіч О.М., Омельченко Л.І.,
Дудка І.В., Бельська О.А., Вдовіна Н.М.,
Мацюк Н.Б., Мацкевич А.М.,
Людвік Т.А., Ісмакаєва Д.Л.*

Ідентифікація пацієнтів
із ризиком дефіциту вітаміну D
при ювенільному ідіопатичному
артриті 12

*Мітюряєва-Корнійко І.О., Бурлака Є.А.,
Полухіна М.О.*

Оцінка ефективності
профілактичної дії дієтичної
добавки з імунокоригуючими
й антиоксидантними
властивостями Вітаглюкан
у дітей із частими ГРІ 19

На допомогу педіатру

*Няньковський С.Л., Няньковська О.С.,
Яцула М.С., Городиловська М.І.*

Сучасний досвід
застосування амінокислотних
сумішей у дітей 26

Contents

Clinical Pediatrics

*Elif Güler Kazancı, Yasemin Üstündağ,
Deniz Güven*

Variation in the rate of diagnosis
of childhood acute lymphoblastic
leukemia in about to the COVID-19
Pandemic: a single-center study 7

*E.N. Mukvich, L.I. Omelchenko,
I.V. Dudka, E.A. Belskaya, N.N. Vdovina,
N.B. Macyuk, A.N. Mackevich,
T.A. Lyudvik, D.L. Ismakaieva*

Identifying patients at risk
of vitamin D deficiency
in juvenile idiopathic
arthritis 12

*I.O. Mitiuriaeva-Kornijko, Ye.A. Burlaka,
M.O. Polukhina*

Evaluating the efficacy of preventive
influence of the dietary supplement
Vitaglucan with immunocorrective
and antioxidant properties in children
with frequent acute respiratory
infections 19

To Help the Pediatrician

*S.L. Nyankovskyy, O.S. Nyankovska,
M.S. Yatsula, M.I. Horodylovska*

Current experience in the use
of amino acid-based formula
in children 26

Review of Literature

<i>T.P. Borysova</i>	
Clinical safety of ibuprofen in pediatric practice	35
<i>I.L. Vysochyna, V.V. Kramarchuk, T.O. Yashkina</i>	
Post-viral fatigue syndrome in children: does it need to be treated?	43

Case Report

*S.O. Nykytyuk, R.V. Bodnarchuk,
O.R. Boyarchuk, S.S. Levenets,
M.V. Dolynna*

Hematological manifestations
of trichobezoar in a child 53

*Yu.A. Chornyi, I.H. Samoilenko,
Yu.S. Tolmachova, O.O. Dziuba,
V.A. Bilanenko*

Clinical case of manifestation
of tuberous sclerosis in a child..... 59

Theoretical Medicine

<i>A.E. Abaturov, V.L. Babych</i>	
Regulation of miRNA content. Part 3. Circadian mechanisms. Single nucleotide polymorphisms of microRNA genes.....	65
<i>Guidelines for submitting articles</i>	72
<i>Medical Book</i>	74

Elif Güler Kazancı¹, Yasemin Üstündağ², Deniz Güven³¹Department of Pediatric Hemato-Oncology, University of Health Sciences, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Bursa, Turkey²Department of Clinical Biochemistry, University of Health Sciences, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Bursa, Turkey³Department of Pediatrics, University of Health Sciences, Ankara Keçiören Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Variation in the rate of diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia in about to the COVID-19 Pandemic: a single-center study

Abstract. Background. Greaves delayed infection hypothesis states that acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children develops in two critical steps, with the first step (first hit) occurring in utero and the second step (second hit) occurring in the postnatal period and involving leukemia-associated genetic changes, depending upon the timing of exposure to common childhood infections. In this study, we investigated whether isolation of children at home as part of the lockdown during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic resulted in a reduction in the number of new childhood ALL cases by avoiding the second hit. **Materials and methods.** This retrospective study included all newly diagnosed pediatric ALL patients aged 1–18 years. The study periods were from 15 March 2020 to 31 December 2020 (COVID-19 lockdown period) and from 15 March 2019 to 31 December 2019 (control period). **Results.** Acute leukemia was diagnosed in 73 children between January 2019 and December 2020. Of these, there were 58 ALL cases and 15 acute myeloid leukemia cases. During the COVID-19 lockdown period, 14 of the children were diagnosed with ALL. In the control period, 21 children were diagnosed with ALL. No pediatric patients diagnosed with ALL in August, September, and October 2020. **Conclusions.** We observed a reduced incidence within the lockdown period, possibly related to the potential role of SARS-CoV-2 infection as a second hit in childhood ALL.

Keywords: COVID-19; pandemic; acute lymphoblastic leukemia; diagnosis

Introduction

Leukemia is the most prevalent childhood malignancy worldwide and accounts for 30 % of cancers in children aged 0–14 years [1, 2]. The incidence rate of pediatric leukemia in Europe was 4.7 new cases of leukemia per 100,000 children in 2012, with wide variations between countries; at rates ranging from 3.1 new cases per 100,000 children in Greece to 7 new cases per 100,000 children in Germany [3]. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) accounts for 80 % of pediatric leukemia [1, 2]. Although the cause of ALL remains unclear, it is believed to be multifactorial. In addition to prenatal factors, immunological factors, exogenous and/or endogenous exposures, genetic susceptibility, biological heterogeneity, infections, seasonally changing envi-

ronmental risk factors, and rural population mixing are suggested to play a role [4–6].

One of the proposed hypotheses of the etiology of ALL is Greaves' delayed infection hypothesis [7, 8]. According to this hypothesis, childhood ALL develop in two critical steps, with the first step (first hit) occurring in utero, at which time a pre-leukemic clone is generated due to endogenous and developmental stress during fetal lymphopoiesis. In the absence of the second critical step (second hit), ALL does not occur. The second hit occurs in the postnatal period, depending upon the timing of exposure to common childhood infections. In the second hit, leukemia-associated genetic changes occur in a small percentage of children exposed to the first hit. Epidemiological evidence suggests that

reduced microbial exposure of children living in a hygienic environment during their early years will lead to an abnormal immune response in the later years, resulting in a proliferation of leukemic cells [7, 8].

The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic can be viewed as a natural experimental opportunity to test and validate the delayed infection hypothesis [9]. According to data from Norway, there has been a reduction in the number of children diagnosed with ALL since the COVID-19 lockdown [9].

The first COVID-19 case in Turkey was detected on 10 March 2020, and strict measures were adopted nationwide to stop the spread of the infection. These included closing schools and children's playgrounds by 16 March 2020. Curfews and intercity travel restrictions were also imposed, and quarantine measures were implemented. Classroom education, with COVID-19 prevention measures, resumed in primary and secondary schools on 12 October 2020.

The purpose of the study: to test the theory that isolation of children at home resulted in a reduction in the number of new childhood ALL cases in the Turkish population by avoiding the "second hit" in the development of leukemia.

Materials and methods

Study population

This retrospective study included pediatric ALL patients diagnosed between 1 January 2019 and 1 January 2021 at the University of Health Sciences, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Department of Pediatric Hematology. We extracted data on pediatric ALL cases from the hospital's information system. Patient anonymity and confidentiality were ensured.

The study periods were from 15 March 2020 to 31 December 2020 (COVID-19 lockdown period) and from 15 March 2019 to 31 December 2019 (control period). The number of new cases was defined as patients referred to our department for the diagnosis and treatment of ALL for the first time.

The institutional ethics and research committee approved the study protocol and waived informed consent due to its retrospective methodology.

Statistical analysis

The distribution of variables was examined using the Kolmogorov-Smirnov test. Nonparametric quantitative data are reported as median and interquartile range (IQR). The Mann-Whitney *U* test was used to compare quantitative data. A chi-square test of homogeneity was used to test the hypothesis of no difference in the number of ALL diagnoses by month. In all the tests, a value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

All calculations were carried out using the Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS version 21, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

This study consecutively included all children aged 1–18 years with a new diagnosis of acute leukemia. Acute leukemia was diagnosed in 73 children aged 2–18 years between January 2019 and December 2020. Of these, there were 58 ALL cases and 15 acute myeloid leukemia cases. Thirty (51.7 %) of the cases were males, and 28 (48.2 %) of the cases were females. The median age of the girls was 10 years (IQR: 10), and the median age of the boys was 9 years (IQR: 7).

The number of ALL cases declined during the lockdown period, with 14 children diagnosed with ALL between 15 March 2020 and 31 December 2020 and 21 children diagnosed with ALL during the control period (33.3% reduction). As shown in fig. 1, no pediatric patients were diagnosed with ALL in August, September, and October 2020.

The distribution of children diagnosed with ALL according to age is shown in fig. 2. The median age of the patients diagnosed with ALL in control group (2019) and lockdown group was 10 years (IQR: 11 years) and 9 years (IQR: 6), respectively ($p = 0.263$). There were 12 (57 %) males in group 1 and 8 (57 %) males in group 2.

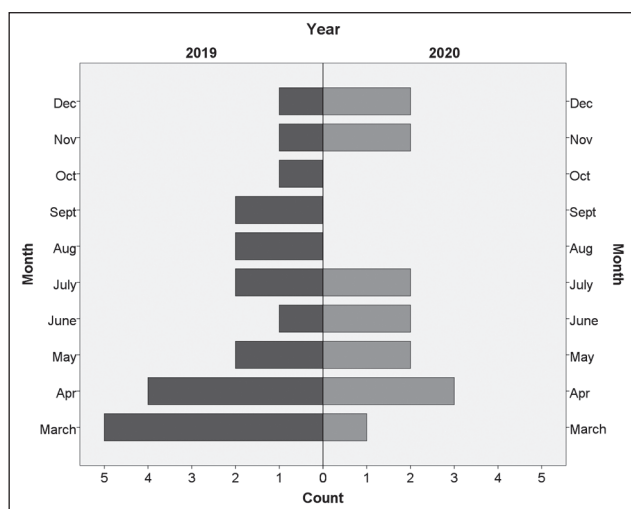


Figure 1. Monthly distribution of children diagnosed with ALL, grouped into two different periods; from 15 March 2020 to 31 December 2020, and the control period from 15 March 2019 to 31 December 2019

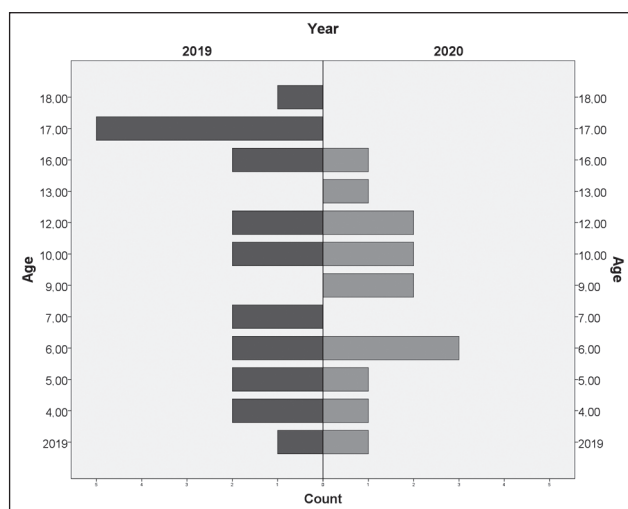


Figure 2. Distribution of children diagnosed with ALL, by age (years) grouped into two different time spans; from 15 March 2020 to 31 December 2020, and the control period from 15 March 2019 to 31 December 2019

As shown by the chi-square test for homogeneity, there was no statistically significant difference in the distribution of the diagnoses according to specific months ($p = 0.343$).

Four of the 14 children diagnosed with ALL during the COVID-19 lockdown period had been diagnosed earlier with COVID-19 disease. In three of these four cases, the COVID-19 diagnosis was made 1 month before the ALL diagnosis. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by a SARS-CoV-2 PCR test in only one of these four children [10]. In the patient with the positive PCR test for COVID-19, ALL was diagnosed 3 months after the COVID-19 diagnosis. Figure 3 shows the initial white blood cell, hemoglobin and platelet levels in children diagnosed with ALL.

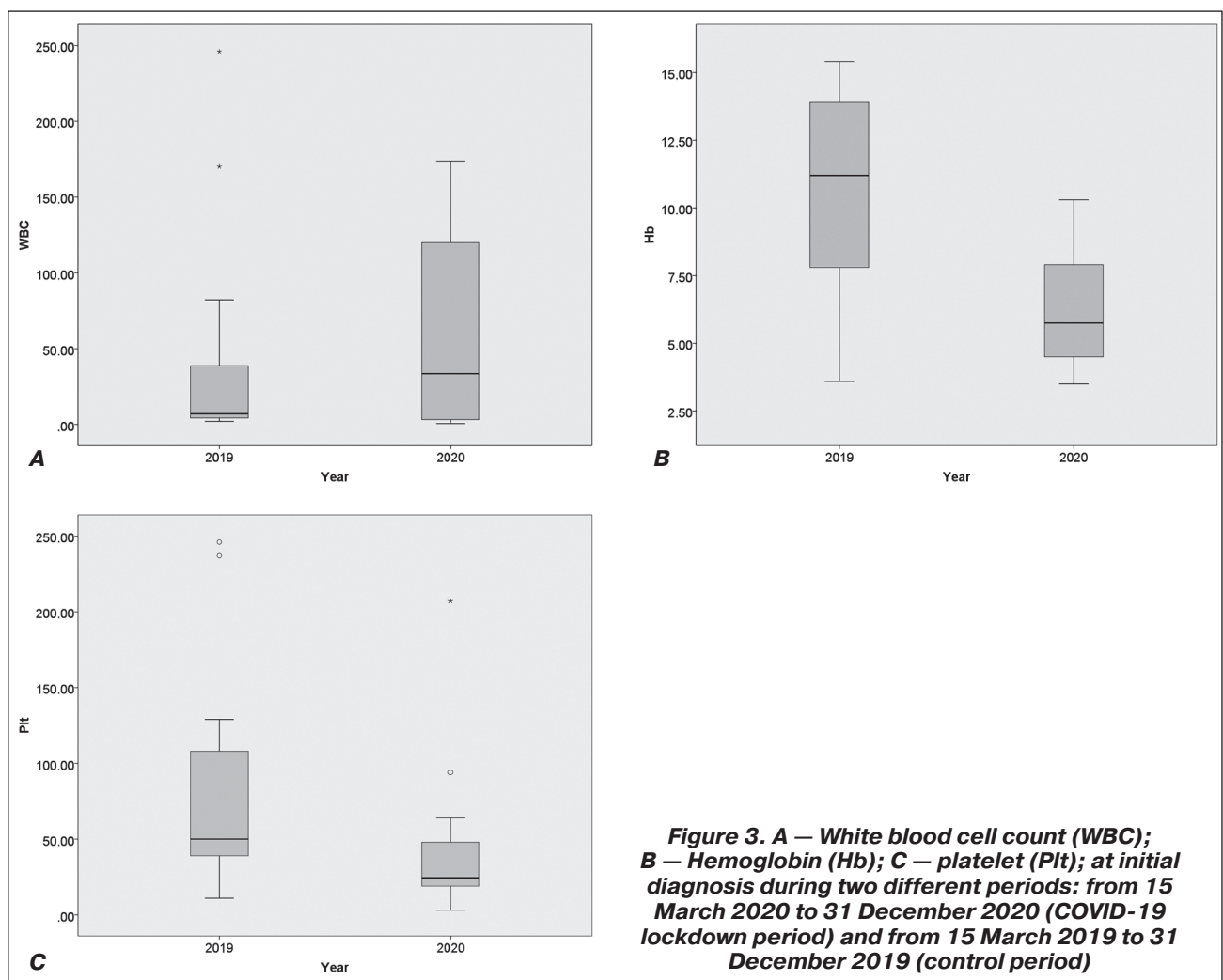
Discussion

In our study, the number of newly diagnosed cases of ALL decreased in Turkey after 15 March 2020, when the country entered a lockdown period. Similarly, Jarvis et al. presented observational data indicating a significant decrease in the incidence of ALL in children during a COVID-19 outbreak [9].

In terms of ALL there are two opposite predictions based on Greaves' etiological model [7, 8, 11]. The first prediction is that social isolation during the COVID-19 pandemic would reduce the number of newly diagnosed pediatric

ALL cases. The second prediction is that widespread start of the COVID-19 pandemic [19]. Exposure of children to severe acute respiratory syndrome (SARS)-CoV-2, even in asymptomatic children, may provide an important second hit and promote clonal evolution and clinical manifestations of ALL. Our findings were in line with the first prediction. Accordingly, during a SARS outbreak in Hong Kong in 2003, fewer cases of pediatric ALL were diagnosed in the country [12]. In addition, a significant, sharp decrease in many types of infectious diseases, such as chickenpox and measles, was reported during the SARS outbreak in 2003 [13]. Similarly, with the widespread closure of schools, businesses, places of worship, theatres and galleries, sports venues, and bars and restaurants to control the spread of COVID-19, there was a significant reduction in the number of emergency room visits and children hospitalized during winter period of 2020 in a study in USA linked to various respiratory viruses, including influenza and *Respiratory Syncytial Virus* [14].

In our study, one of the children newly diagnosed with ALL had been hospitalized with a diagnosis of COVID-19 3 months before an ALL diagnosis. Whether the COVID-19 disease acted as a second hit in this child is an important question. The second hit theory is supported by a reported increase in ALL cases in children in Milan approximately 2–3 months after the 2009/2010 H1N1 swine flu epidemic



in Italy [15]. However, the role of subsequent responses to infectious agents in the pathogenesis of ALL is controversial, with some studies supporting such a role and others not supporting this idea [16]. The unique characteristics of the different populations studied and the retrospective nature of most reported studies may explain the ongoing controversy. Other indirect evidence for a role for the second hit in ALL is that protection against infections via vaccination appears to affect start of the COVID-19 pandemic [19] the development of childhood ALL. Studies conducted in the U.S. and in Finland reported that vaccination against *Haemophilus influenzae type b* reduced the risk of developing childhood ALL, especially in infancy [17].

Although there are a number of studies on the effects of the SARS-CoV-2 on patients with COVID-19, there is less known about indirect consequences for noninfected patients. We can assume that the COVID-19 pandemic led to a number of delayed ALL diagnosis [18–20]. Globally, routine pediatric visits were canceled, and emergency room visits decreased. There has also been a decline in the number of pediatric cancer cases diagnosed in Turkey since the start of the COVID-19 pandemic [19].

However, as the onset of ALL is acute in most cases, parents of children with symptoms would have been unlikely to delay attending the hospital. More in-depth analyses are needed to determine the impact of the pandemic on possible delays in pediatric cancer diagnoses.

The possibility that the reduction in patients diagnosed with ALL during the lockdown period was due to patients attending a center other than ours cannot be discounted. In addition, a much longer study period than that in the current study is necessary, as bone marrow infiltration by blasts and associated pancytopenia are relatively slow (weeks to months) in ALL. Finally, the possibility that noninfectious environmental factors may trigger the onset of ALL in children with preexisting genetic susceptibility cannot be excluded [21, 22].

Conclusions

We observed a reduced incidence within the lockdown period, possibly related to the potential role of SARS-CoV-2 infection as a second hit in childhood ALL.

Large international data sets, including data on ALL diagnoses during lockdown periods and outside of lockdown periods, are needed to elucidate this issue.

References

- Jaime-Pérez J.C., Hernández-Coronado M., Hernández-De Los Santos J.A., Marfil-Rivera L.J., Gómez-Almaguer D. Monthly variation in diagnosis of acute lymphoblastic leukemia and survival outcome in children and adults: 15-year trends at a single center. *Hematol. Transfus. Cell. Ther.* 2021. 3. 2531–1379(20)31313–4.
- Siegel D.A., Henley S.J., Li J., Pollack L.A., Van Dyne E.A., White A. Rates and trends of pediatric acute lymphoblastic leukemia — United States, 2001–2014. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2017. 66. 950–954.
- OECD (2017), “Survival and mortality for leukaemia in children”, in *Health at a Glance 2017: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris. DOI: https://doi.org/10.1787/health_glance-2017-42-e.
- Arellano-Galindo J., Barrera A.P., Jiménez-Hernández E., Zavala-Vega S., Campos-Valdéz G., Xicohtencatl-Cortes J., Ochoa S.A., Cruz-Córdova A., Crisóstomo-Vázquez M.D.P., Fernández-Macias J.C., Mejía-Aranguré J.M. Infectious agents in childhood leukemia. *Arch. Med. Res.* 2017. 48. 305–313.
- Hein D., Borkhardt A., Fischer U. Insights into the prenatal origin of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev.* 2020. 39. 161–171.
- Kinlen L.J. An examination, with a meta-analysis, of studies of childhood leukaemia in relation to population mixing. *Br. J. Cancer.* 2012. 107. 1163–1168.
- Greaves M. The causation of childhood leukemia: a paradox of progress? *Discov. Med.* 2006. 31. 24–28.
- Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat. Rev. Cancer.* 2018. 18. 471–484.
- Jarvis K.B., Lind A., LeBlanc M., Ruud E. Observed reduction in the diagnosis of acute lymphoblastic leukaemia in children during the COVID-19 pandemic. *Acta Paediatr.* 2021. 110. 596–597.
- Asan A., Üstündağ Y., Koca N., Şimşek A., Sayan H.E., Parildar H., Dalyan Cilo B., Huysal K. Do initial hematologic indices predict the severity of COVID-19 patients? *Turk. J. Med. Sci.* 2021. 26. 51(1). 39–44.
- Greaves M. COVID-19 and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer.* 2020. 67(12). e28481.
- Li C.K., Zee B., Lee J., Chik K.W., Ha S.Y., Lee V. Impact of SARS on development of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia.* 2007. 21. 1353–1356.
- Centre for Health Protection, Department of Health, The Government of Hong Kong SAR. www.chp.gov.hk/notifiable1518d.html.
- Taub J.W., Ge Y., Xavier A.C. COVID-19 and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer.* 2020. 67(7). e28400.
- Cazzaniga G., Bisanti L., Randi G. et al. Possible role of pandemic AH1N1 swine flu virus in a childhood leukemia cluster. *Leukemia.* 2017. 31(8). 1819–1821.
- Hwee J., Tait C., Sung L., Kwong J.C., Sutradhar R., Pole J.D. A systematic review and meta-analysis of the association between childhood infections and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br. J. Cancer.* 2018 Jan. 118(1). 127–137.
- Groves F., Auvinen A., Hakulinen T. *Haemophilus influenzae type b* vaccination and risk of childhood leukemia in a vaccine trial in Finland [Abstract]. *Ann. Epidemiol.* 2000. 10. 474.
- Ding Y.Y., Ramakrishna S., Long A.H., Phillips C.A., Montiel-Esparza R., Diorio C.J., Bailey L.C. et al. Delayed cancer diagnoses and high mortality in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr. Blood Cancer.* 2020. 67. e28427.
- Kutluk M.T., Ahmed F., Kirazlı M., Bajin İ.Y., Müngen E., Ekinçi S., Yıldız F. The effect of the COVID-19 pandemic on paediatric cancer care: lessons learnt from a major paediatric oncology department in Turkey. *Ecanermedscience.* 2021. 15. 1172.
- Kourti M., Markozannes G., Bouka P., Bouka E., Ntzani E., Petridou E.T. Pediatric cancer registration fluctuation in Greece due to COVID-19 pandemic and changes in health care delivery. *Pediatr. Blood Cancer.* 2021. 68(4). e28777.
- Filippini T., Hatch E.E., Rothman K.J., Heck J.E., Park A.S., Crippa A., Orsini N., Vinceti M. Association between outdoor air pollution and childhood leukemia: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* 2019. 127(4). 46002.
- Schüz J., Erdmann F. Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. *Arch. Med. Res.* 2016 Nov. 47(8). 607–614.

Received 30.07.2021

Revised 05.09.2021

Accepted 16.09.2021 ■

Information about authors

Kazancı E.G., MD, Assoc. Prof., Department of Pediatric Hemato-Oncology, University of Health Sciences, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Bursa, Turkey; <https://orcid.org/0000-0003-0910-1142>.

Üstündağ Y., MD, Assoc. Prof., Department of Clinical Biochemistry, University of Health Sciences, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Bursa, Turkey; <https://orcid.org/0000-0003-2415-0372>.

Güven D., MD, Department of Pediatrics, University of Health Sciences, Ankara Keçiören Training and Research Hospital, Ankara, Turkey; <https://orcid.org/0000-0002-4293-910X>.

Financial disclaimer. Nothing to declare.

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.

Acknowledgments: Kazancı E.G. — concept and design of study; Üstündağ Y. — collection and processing of the material; Güven D. — analysis of the data, text writing. The authors confer credit for illustrations formatting.

Elif Güler Kazancı¹, Yasemin Üstündağ², Deniz Güven³

¹Відділення дитячої гематоонкології, Медико-санітарний університет, навчально-дослідна лікарня Університету Юксек Іхтісас, м. Бурса, Туреччина

²Кафедра клінічної біохімії, Медико-санітарний університет, навчально-дослідна лікарня Університету Юксек Іхтісас, м. Бурса, Туреччина

³Відділення педіатрії, Медико-санітарний університет, навчально-дослідна лікарня Кечіорен, м. Анкара, Туреччина

Частота діагностики гострого лімфобластного лейкозу в дітей у зв'язку з пандемією COVID-19: одноцентрове дослідження

Резюме. Актуальність. Гіпотеза відкладеної інфекції Гривса свідчить про те, що гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) у дітей розвивається в два критичних етапи, причому перший етап (перше ураження) відбувається внутрішньоутробно, а другий етап (друге ураження) відбувається в післяпологовому періоді й включає генетичні зміни, пов'язані з лейкемією, залежно від часу впливу поширених дитячих інфекцій. У цьому дослідженні ми вивчали, чи призвела ізоляція дітей як складова загальної ізоляції під час пандемії коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19) до скорочення числа нових випадків ГЛЛ у дітей за рахунок уникнення другого етапу ураження. **Матеріали та методи.** Це ретроспективне дослідження включало всіх нещодавно діагностованих педіатричних пацієнтів віком від 1 до 18 років. Періоди дослідження були з 15 березня 2020 року до 31 грудня

2020 року (період ізоляції під час COVID-19) та з 15 березня 2019 року до 31 грудня 2019 року (контрольний період).

Результати. Гострий лейкоз був діагностований у 73 дітей у період з січня 2019 по грудень 2020 року. Із них було 58 випадків ГЛЛ і 15 випадків гострого мієлоїдного лейкозу. Протягом періоду ізоляції під час пандемії COVID-19 у 14 дітей був діагностований ГЛЛ. У контрольний період у 21 дитини був діагностований ГЛЛ. У жодного педіатричного пацієнта не було діагностовано ГЛЛ у серпні, вересні та жовтні 2020 року. **Висновки.** Ми спостерігали зниження захворюваності протягом періоду ізоляції, можливо, пов'язане з потенційною роллю інфекції SARS-CoV-2 як другого ураження в дитячому віці.

Ключові слова: COVID-19; пандемія; гострий лімфобластний лейкоз; діагностика



Муквіч О.М., Омельченко Л.І., Дудка І.В., Бельська О.А., Вдовіна Н.М., Мацюк Н.Б.,
Мацкевич А.М., Людвік Т.А., Ісмакаєва Д.Л.

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

Ідентифікація пацієнтів із ризиком дефіциту вітаміну D при ювенільному ідіопатичному артриті

Резюме. Мета: визначити фактори ризику зниження забезпеченості вітаміном D (BD) у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) і розробити опитувальник для швидкої ідентифікації дітей, які потребують моніторингу концентрації 25ОНD у крові. **Матеріали та методи.** Проведено клініко-лабораторне обстеження 78 дітей віком 2–17 років з ЮІА. Застосовані загальноклінічні, біохімічні, статистичні методи та стандартизований критеріальний метод тестування. **Результати.** Установлені найбільш несприятливі фактори ризику зниження забезпеченості організму BD у дітей з ЮІА, розроблений опитувальник, за допомогою якого можливо виявляти осіб, які мають високий дефіцит BD. Фактори ризику оцінено в балах. При анкетуванні хворих на ЮІА визначена загальна кількість балів, отриманих кожним пацієнтом. У дітей, які під час тестування отримали більше ніж 264 бали, лабораторно підтверджені недостатність або дефіцит BD. Створено електронну версію опитувальника в онлайн-сервісі для проведення дистанційного тестування з можливістю переглядати результати по кожному респонденту окремо та визначати пацієнтів із високим ризиком дефіциту вітаміну D. Опитувальник також дозволяє відокремити групи пацієнтів із ризиком недостатності BD для подальшого моніторингу концентрації 25ОНD у сироватці крові, що є корисним у клінічній практиці дитячого ревматолога, педіатра та сімейного лікаря. **Висновки.** У пацієнтів з ЮІА необхідним є визначення факторів ризику зниження забезпеченості організму BD для ідентифікації індивідумів, які потребують встановлення його концентрації в крові з подальшим моніторингом. Розроблений опитувальник дозволяє зібрати інформацію про ризики розвитку недостатності BD, оцінити їх та визначити базову когорту пацієнтів для проведення лабораторних досліджень і вирішення питання про доцільність призначення їм препаратів вітаміну D.

Ключові слова: діти; ювенільний ідіопатичний артрит; вітамін D; опитувальник

Вступ

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — група хронічних деструктивно-запальних захворювань суглобів з аутоімунним патогенезом у дітей до 16 років, що за поширеністю та інвалідизацією посідає перше місце серед ревматичних хвороб у світовій дитячій популяції. Незважаючи на сучасні досягнення у визначенні етіології та патогенезу ЮІА, численні питання, що стосуються розвитку захворювання, залишаються нез'ясованими. Центральною ланкою патогенезу на сьогодні вважаються активація та дисбаланс клітинно-

го і гуморального імунітету та, як наслідок, надлишковий синтез прозапальних цитокінів.

У науковій літературі останнім часом накопичено великий обсяг інформації про роль вітаміну D, зокрема його активного метаболіту 1,25-дигідроксिवітаміну D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) у регуляції процесів імуногенезу, клітинної проліферації, диференціювання та апоптозу імункомпетентних клітин [1]. Молекулярний механізм дії даного метаболіту реалізується при взаємодії з рецепторами вітаміну D (VDR) [2], які експресуються на різних клітинах, у тому числі імунологічних (макрофаги, ден-

дритні клітини, Т-лімфоцити), а також на хондроцитах, синовіоцитах [4, 13, 16]. Доведено, що $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитріол) моделює проліферацію Т-лімфоцитів, пригнічує розвиток Т-лімфоцитів хелперів 17 (Th_{17}), диференціювання дендритних клітин (DC), В-клітин, пригнічує продукцію Th_1 -асоційованих цитокінів (IL-2 , $\text{IF-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$), Th_9 (IL-9) і Th_{22} (IL-22) та кістковостимулюючих молекул (CD-40 , CD-80 і CD-86), які стимулюють продукцію Th_2 -асоційованих протизапальних цитокінів (IL-3 , IL-4 , IL-5 , IL-10) [7]. Припускають, що достатній рівень забезпеченості організму ВД призводить до переходу від прозапального до більш толерантного імунного статусу [9]. Саме імунорегуляторними ефектами кальцитріолу обумовлена актуальність вивчення забезпеченості ВД при багатьох патологічних станах, у тому числі автоімунних хворобах.

Результати аналізу даних вітчизняних та зарубіжних досліджень свідчать, що в більшості дітей з ЮІА наявні дефіцит або недостатність вітаміну D [14]. Дослідження, проведені в ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової» за останнє десятиріччя, показали, що в переважній більшості хворих на ЮІА (82,6 %) відмічаються зниження забезпеченості вітаміном D, а дефіцит ВД (ДВД) діагностували в 39,1 % випадків (25OHD нижче 20 нг/мл) і лише у 17,4 % хворих концентрація 25OHD у сироватці крові була достатньою (у межах 30–50 нг/мл) [7].

Разом із тим результати існуючих досліджень щодо значимості низької забезпеченості ВД у дебюті ЮІА в активації автоімунного процесу, подальшому перебігу захворювання, ризику розвитку ускладнень і коморбідної патології та у ефективності терапії базисними та протизапальними препаратами на сьогодні є суперечливими. Актуальність також зберігають і питання щодо додаткового прийому препаратів ВД, його добових доз та тривалості курсів у хворих на ЮІА з урахуванням активності та перебігу захворювання, особливостей медикamentозної терапії, залежно від сезону року [10–12, 15].

Незважаючи на існуючі дослідження з визначення причин, що сприяють зниженню забезпеченості організму ВД, не всі тригерні фактори, які визначають розвиток недостатності або дефіциту даного вітаміну, особливо в дітей із ревматичними хворобами, на сьогодні доведені.

Для швидкої ідентифікації пацієнтів з ЮІА, які потребують визначення та моніторингу концентрацій ВД у сироватці крові, доцільними є оцінка значимості окремих факторів ризику дефіциту вітаміну D та створення опитувальника для застосування в практичній діяльності дитячих ревматологів, педіатрів і сімейних лікарів.

Мета: визначити фактори ризику зниження забезпеченості вітаміном D (ВД) у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит і розробити опитувальник для швидкої ідентифікації пацієнтів, яким доцільно моніторувати концентрацію даного вітаміну в крові.

Матеріали та методи

Для вивчення тригерних факторів зниження забезпеченості ВД проведено клініко-лабораторне обстеження 78 дітей віком 2–17 років з ЮІА, які пере-

бували на стаціонарному лікуванні в ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», із них хлопчики становили 46,96 %, дівчатка — 53,0 %. Для верифікації діагнозу ЮІА використовувались загальновизнані критерії (ILAR, 2019). Середній вік дітей становив $11,3 \pm 2,5$ року, а середня тривалість хвороби — $3,5 \pm 1,4$ року. Усі хворі перебували в активному періоді хвороби (у 23 хворих визначений II–III ступінь активності, у 52 — I ступінь) й одержували медикamentозну терапію, що включала базисні препарати (метотрексат), нестероїдні протизапальні засоби (вольтарен, ібупрофен, мелоксикам), що отримували 15,4 % дітей, середня тривалість застосування ГК — $2,5 \pm 1,5$ року.

Для визначення можливих причин зниження забезпеченості організму вітаміном D дітей, хворих на ЮІА, використовували анкету, що включала детальне вивчення анамнестичних даних, результатів клінічного обстеження пацієнтів, зокрема особливу увагу звернено на загальновизнані чинники, які є предикторами розвитку ДВД (недостатнє перебування дитини в умовах природного освітлення та під прямим сонячним опроміненням, використання сонцезахисних засобів, систематичне використання закритого одягу, незбалансоване харчування, прийом препаратів, які погіршують метаболізм вітаміну D, ожиріння, хвороби шлунково-кишкового тракту (ШКТ), печінки, нирок, порушення процесів всмоктування) [8]. В анкеті враховували особливості перинатального анамнезу пацієнтів, наявність інфекційних та хронічних соматичних захворювань протягом життя, тривалість та особливості перебігу ЮІА, частоту загострень та тривалість стаціонарного лікування, дози і тривалість протизапальної та імуносупресивної терапії основного захворювання — глюкокортикоїдів (ГК), метотрексату, генно-інженерних імунобіологічних препаратів, особливості харчування (регулярність вживання молочних продуктів, риби, морепродуктів), неконтрольований прийом полівітамінів, препаратів риб'ячого жиру, кальцію, ВД.

Всім дітям визначалась концентрація 25OHD у сироватці крові з використанням комерційних наборів Vitamin D₃ — Skreeningkit (Швейцарія) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Рівень забезпеченості оцінювали згідно з рекомендаціями експертів із країн Центральної Європи, якими у 2013 році прийняті граничні діагностичні рівні $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові: рівень < 20 нг/мл відповідає дефіциту, 21–30 нг/мл — недостатності, 30–50 нг/мл — достатній концентрації вітаміну [4].

Отримані цифрові дані опрацьовані статистично за допомогою комп'ютерного пакета програм Microsoft Excel. Як кількісна міра ефекту при порівнянні відносних показників використовувався показник відношення шансів (ВШ) із 95% довірчим інтервалом, який дозволяє порівняти групи досліджуваних за частотою виявлення певного фактора ризику.

Порівняння даних проводилося за допомогою критеріїв χ^2 Пірсона, χ^2 Пірсона — Єйтса, точного критерію Фішера, що дозволяють оцінити значимість відмінностей у фактичній кількості якісних характеристик вибірки.

Було використано стандартизований критеріальний метод тестування, що має комплексну характеристику, що визначається його властивостями, процедурою вимірювання і процедурою шкалювання, а також чіткою регламентацією процедури та логістики (організації) процесу тестування.

Стандартизації тесту передувало пілотне тестування. Воно здійснювалось на репрезентативній вибірці з метою визначення параметрів тесту та уточнення процедур тестування. Тест, визначаючи індивідуальні результати, передбачає оцінювання взаємозв'язку даних результатів із попередньо встановленими критеріями. Процедура розроблення передбачає встановлення норм виконання через попереднє тестування дітей, для яких дані тести призначені.

Результати та обговорення

Аналіз результатів клініко-лабораторного обстеження показав, що в переважної більшості (84,6 %) хворих на ЮІА дітей спостерігалось зниження забезпеченості організму вітаміном D.

Проведений порівняльний аналіз впливу несприятливих ризик-факторів щодо зниження забезпеченості організму вітаміном D у дітей із концентраціями 25ОНD у сироватці крові (табл. 1). Для цього обстежених пацієнтів розподілено на 2 групи: перша — мала на момент обстеження зниження концентрації 25ОНD (n = 47 дітей), друга — 25ОНD у межах 30–50 нг/мл (n = 31 дитина). Результати досліджень показали, що діти старшого віку та чоловічої статі мали більше відношення шансів на дефіцит BD. Вік і стать, як відомо, характеризують значення, які асоціюються з ростовими стрибками, режимом дня, харчовими та сонцезахисними звичками.

При аналізі отриманих даних вірогідна різниця визначена за такими показниками: часті (більше 8 разів на рік) гострі респіраторні захворювання (ВШ = 0,18, 95% ДІ (0,04–0,8), p = 0,02), які потребували лікування антибактеріальними препаратами більше ніж вісім разів на рік (ВШ = 7,9, 95% ДІ (1,1–69,4), p = 0,05), що визначало тяжкість їх перебігу в дітей на імуносупресивній терапії.

Таблиця 1. Вплив окремих факторів ризику на забезпеченість вітаміном D хворих на ЮІА

Показник	Діти з ЮІА, %		ВШ (95% ДІ)	P
	ДВД (25ОНD < 20 нг/мл)	BD у нормі (25ОНD — 30–150 нг/мл)		
1	2	3	4	5
Наявність хронічної екстрагенітальної патології в матері до вагітності (хвороби серцево-судинної системи, нирок та ін.)	38,1	16,67	10,2 (0,72–55,8)	0,2
Наявність під час вагітності загострень екстрагенітальної патології	45,1	8,33	9,1 (1,04–79,02)	0,03
Наявність акушерських ускладнень під час пологів (кесарів розтин, кровотеча та ін.)	25,8	8,33	1,1 (0,4–34,5)	0,2
Частка дітей із наявністю протягом життя				
а) хронічних захворювань ШКТ та печінки	29,0	16,67	1,9 (0,3–10,3)	0,7
б) гострих респіраторних захворювань більше 8 разів на рік	35,4	75,0	0,18 (0,04–0,8)	0,02
в) застосування антибіотиків більше 8 разів за останній рік	45,1	8,33	7,9 (1,1–69,4)	0,05
Частка дітей, які мали загострення основної хвороби протягом останніх 6 міс.	87,0	33,3	13,5 (2,7–66,5)	0,001
Частка дітей, які мали стаціонарне лікування протягом останніх 6 міс.	74,1	25,0	8,6 (1,9–40,0)	0,005
Частка дітей, які отримували ГК-терапію протягом життя	87,0	41,6	∞	0,0002
Частка дітей, які отримують ГК-терапію під час обстеження	22,5	0	∞	0,16
Частка дітей, які отримують базисну терапію (метотрексат)	100	100	∞	1,0
Частка дітей, які отримують імунобіологічні препарати	6,45	8,33	0,8 (0,06–9,2)	1,0

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5
Частка дітей, які використовують сонцезахисні креми	12,9	0	∞	0,6
Частка дітей, які перебувають на свіжому повітрі в умовах природної інсоляції протягом дня				
а) до 2 годин	35,4	0	∞	0,02
б) більше 2 годин	64,5	100	∞	0,001
Частка дітей, які отримують молоко щодня (стакан/день)				
а) не отримують	54,8	16,67	6,1 (1,1–32,4)	0,02
б) 1 стакан	93,5	33,33	29 (4,5–188)	0,0001
в) ≥ 2 стаканів	12,9	66,6	0,07 (0,02–0,37)	0,001
Частка дітей, які вживають рибу та морепродукти				
а) $> 2-3$ рази на тиждень	3,2	12,9	0,1 (1,01–1,08)	0,05
б) $< 2-3$ рази на тиждень	96,7	66,6	10,0 (1,9–108,3)	0,05
Частка дітей, які отримують періодично вітамін D або інші препарати полівітамінів та Ca без фіксації курсової та добової дози	54,8	83,3	0,2 (0,05–1,3)	0,2
Частка дітей, які приймають риб'ячий жир або омега-3 жирні кислоти	80,6	35,4	0,4 (0,04–3,5)	0,7
Наявність у дитини скарг на болі в суглобах, кістках, м'язах поза загостренням основної хвороби	90,3	33,33	18,7 (3,4–101,2)	0,0004
Наявність у дитини скарг на біль у спині	96,7	16,67	150 (12,2–183,6)	0,0001
Частка дітей з ознаками порушення вегетативної нервової системи	93,5	33,33	29,0 (4,5–188,0)	0,001

Примітка: статистично вірогідна різниця між відповідними показниками при $p < 0,05$; ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

За результатами проведених досліджень, частка дітей із дефіцитом ВД була статистично значима в групі пацієнтів, які мали загострення ЮІА протягом останніх 6 місяців (ВШ = 13,5, 95% ДІ (2,5–66,5), $p = 0,001$) та перебували на стаціонарному лікуванні з приводу загострення основного захворювання або супутньої патології (ВШ = 8,6, 95% ДІ (1,9–40,0), $p = 0,005$).

Кількість дітей, які отримували довготривалу ГК-терапію в анамнезі, вірогідно вища в групі з ДВД ($p = 0,0002$), а кількість дітей із дефіцитом ВД, які отримували ГК-терапію під час обстеження, вірогідно не відрізнялась від кількості хворих, які не отримували ГК, найімовірніше, тому, що дані пацієнти були в дебюті ЮІА, отримували ГК-терапію нетривалий час, що не встигало позначитись на метаболізмі кальцію та вітаміну D в організмі.

Діти, які перебували на свіжому повітрі під непрямим сонячним опроміненням менше двох годин протягом дня, мали більшу частоту ДВД ($p \leq 0,02$). При цьому всі діти з нормальними концентраціями вітаміну проводили щоденно на вулиці більше двох годин ($p \leq 0,001$).

Потенційний внесок дієти до постачання вітаміну D в організм є предметом дискусії, однак загальна

думка полягає в тому, що складно отримати адекватні концентрації вітаміну D у сироватці крові в дітей за рахунок продуктів харчування. Близько 30,0 % осіб в усьому світі недостатньо отримують вітаміну D із продуктів харчування. В Україні понад 80,0 % населення мають нестачу вітаміну D, що несе потенційні ризики для кістково-м'язової тканини та серцево-судинної системи. Тому вже в 75 країнах світу діють програми обов'язкового збагачення мікроелементами борошна, олії та ін. В Україні фортифікація продуктів харчування вітаміном D, насамперед таких як олійно-жирові, молочні продукти, борошно, цукор, сіль, не має системної підтримки на державному рівні.

Взагалі не отримують щодня молоко (стакан/день) 54,8 % дітей із ДВД (ВШ = 6,1, 95% ДІ (1,1–32,4), $p = 0,02$). Діти, які щоденно вживають в їжу дві порції або більше молока, рідше були D-дефіцитними (ВШ = 0,07, 95% ДІ (0,02–0,37), $p = 0,001$).

Дефіцит ВД вірогідно частіше розвивався в дітей, які вживають рибу та морепродукти менше двох-трьох разів на тиждень (ВШ = 10,0, 95% ДІ (1,9–108,3), $p = 0,05$).

Значима статистична різниця між порівнювальними показниками встановлена за наявності в дитини з

ДВД скарг на болі у суглобах, кістках, м'язах поза загостренням основної хвороби (ВШ = 8,7, 95% ДІ (3,4–101,2), $p = 0,0004$) та болів у спині (ВШ = 150, 95% ДІ (12,2–1836), $p = 0,0001$).

Значно частіше в дітей із ДВД відмічені також ознаки вегетативних порушень нервової системи (ВШ = 29,0, 95% ДІ (4,5–188,0), $p = 0,0001$).

На підставі визначення несприятливих факторів у дітей з ЮІА розроблений опитувальник, за допомогою якого можливо виявляти осіб, які мають високий ризик ДВД, що сигналізує про необхідність проведення їм лабораторного визначення та моніторингу концентрації вітаміну D в крові і своєчасного призначення препаратів BD.

Наведений опитувальник (табл. 2) містить запитання, націлені на визначення факторів ризику виникнення дефіциту вітаміну D у дітей, що дозволяє відокремити групи пацієнтів для визначення концентрації BD та подальшого її моніторингу, що є необхідним у клінічній практиці дитячого ревматолога, сімейного лікаря та педіатра.

У результаті тестування в 46 хворих на ЮІА визначалась загальна кількість отриманих балів, та проведення їх пробне тестування. У дітей, які під час тестування отримали більше ніж 264 бали, лабораторно підтверджені недостатність або дефіцит вітаміну D. Отже, дану кількість балів можна вважати граничною для ідентифікації дітей, які підлягають обстеженню.

При цьому частка дітей, які набрали достатню (> 246) кількість балів, але на момент тестування про-

йшли лікувальний курс препаратами вітаміну D, мали достатній рівень вітаміну D у сироватці крові. Це свідчить про ефективність проведених лікувальних заходів та про те, що запропонований опитувальник не може бути використаним для діагностики недостатності або дефіциту BD, а рекомендується лише для виявлення груп пацієнтів, які підлягають лабораторній діагностиці.

На основі розробленого опитувальника створено також електронну версію в онлайн-сервісі для проведення тестувань — Google Forms. Це частина офісного інструментарію Google Drive достатньо зручна і надає можливість дистанційного тестування пацієнтів. У результаті тестування надається можливість не лише переглянути результати по кожному респонденту окремо, але й визначити загальну статистику розподілу серед когорти опитаних. Сервіс формує таблицю у форматі Excel, в яку автоматично заносяться всі отримані результати анкетування, що значно полегшує статистичну обробку даних та звітність.

Анкетування є найбільш зручним, легкодоступним, швидким методом дослідження для проведення скринінгу під час профілактичних та диспансерних оглядів дітей. Наведений опитувальник дозволяє відокремити групи пацієнтів із ризиком недостатності або дефіциту вітаміну D для визначення в них концентрації 25OHD та подальшого моніторингу, що є корисним у клінічній практиці дитячого ревматолога, сімейного лікаря та педіатра і дозволяє вирішити питання необхідності призначення препаратів вітаміну D.

Таблиця 2. Опитувальник для ідентифікації пацієнтів із ризиком дефіциту вітаміну D при ювенільному ідіопатичному артриті

Показник	Кількість балів
Наявність хронічної екстрагенітальної патології в матері до вагітності (хвороби серцево-судинної системи, нирок та ін.)	32
Наявність хронічних захворювань ШКТ та печінки в дитини протягом життя	26
Наявність гострих респіраторних захворювань > 8 разів на рік	32
Наявність значимих трофологічних порушень	58
Наявність загострень ЮІА більше 2 разів протягом останніх 6 міс.	27
Тривалість захворювання (> 1 року)	52
Наявність тривалої ГК-терапії протягом захворювання	35
Наявність ГК-терапії під час обстеження	35
Наявність базисної терапії синтетичними хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами	100
Наявність терапії препаратами генно-інженерної біологічної терапії (адолімумаб, енбрел та ін.)	13
Недостатнє перебування на свіжому повітрі в умовах природної інсоляції	100
Вживання молока щодня (≤ 2 стаканів на день)	71
Вживання риби та морепродуктів (≤ 2 –3 разів на тиждень)	77
Наявність у дитини скарг на болі у суглобах, кістках, м'язах поза загостренням основної хвороби	52
Наявність у дитини скарг на болі в спині	42
Наявність у дитини ознак порушення вегетативної нервової системи поза загостренням основної хвороби	74
Індекс маси тіла (> 30 кг/м ²)	23

Висновки

1. У дітей з ЮІА необхідним є визначення наявності факторів ризику зниження забезпеченості організму вітаміном D для ідентифікації пацієнтів, які потребують дослідження концентрації 25ОНD у сироватці крові з подальшим монітуванням.

2. Розроблений опитувальник дозволяє зібрати інформацію, оцінити ризики розвитку недостатності вітаміну D та визначити базову когорту для проведення лабораторних досліджень. Тестування надає можливість дистанційного опитування пацієнта, перегляду результатів по кожному респонденту окремо і визначення загальної статистики розподілу дітей за рівнем забезпеченості вітаміном D серед когорти опитаних.

3. Використання опитувальника не може бути рекомендоване для діагностики недостатності або дефіциту VD, а лише для відбору груп дітей, які потребують лабораторної ідентифікації ступеня забезпеченості організму вітаміном D.

4. Своєчасне призначення препаратів вітаміну D пацієнтам зі зниженим рівнем 25ОНD у сироватці крові сприятиме підвищенню ефективності комплексного лікування ЮІА, профілактиці загострень основного захворювання і запобіганню розвитку коморбідних станів, пов'язаних із недостатнім забезпеченням організму вітаміном D.

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

Список літератури

1. No authors listed. Primary vitamin D deficiency in adults. *DTB*. 2006. 44(4). 25–29. doi: 10.1136/dtb.2006.44425.
2. Bruzzese V., Zullo A., Picchianti Diamanti A. Vitamin D deficiency in patients with either rheumatic diseases or inflammatory bowel diseases on biologic therapy. *Intern. Emerg. Med.* 2016 Sep. 11(6). 803–807. doi: 10.1007/s11739-016-1415-9.
3. Chief Medical Officer. Vitamin D — Advice on supplements for at risk groups [letter]. Department of Health. 2012, 2 February. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/vitamin-d-advice-on-supplements-for-at-risk-groups>.
4. Head A.J., Myers L.K., Watsky M.A., Greenwell M.W., Barrow K.D., Michelson J.A., Carbone L.D. Bone mineral density and turn-

over in non-corticosteroid treated African American children with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2006 May. 33(5). 1001–1003. PMID: 16652430.

5. Holick M.F. The vitamin D epidemic and its health consequences. [text]. *The Journal of Nutrition.* 2005. 135(11). 2739–2748. PMID: 16251641. doi: 10.1093/jn/135.11.2739S.

6. NICE guidance [PH 56] Vitamin D: Increasing Supplement Use in At Risk Groups. (2014 November). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph56>.

7. Omelchenko L.I., Nikolaenko V.B., Dudka I.V. Prevention of side effects of glucocorticoid therapy in children with rheumatic diseases [text]. *Methodica instructiones*. Kyiv, 2010. 1. 28. (in Ukrainian).

8. Povorozniuk V.V., Balatska N.I. Vitamin D deficiency in the population of Ukraine and risk factors for its development. *Reproductive endocrinology*. 2013. 5(13). 7–13. (in Ukrainian).

9. Povorozniuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Extraskeletal effects of vitamin D. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2014. 1(2). 19–25. (in Ukrainian).

10. Royal College of Paediatrics and Child Health. NICE guidance [NG34] Sunlight exposure: risks and benefits 2. Guide for Vitamin D in Childhood. 2013 October. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng34> October, 2013.

11. Semin S.G., Volkova L.V., Moiseev A.B., Nikitina N.V. Prospects for studying the biological role of vitamin D. *Pediatrics*. 2012. 91(2). 122–131.

12. Спиричев И.Б. О биологических эффектах витамина D. *Педиатрия*. 2011. 90(6). 45–53.

13. The National Osteoporosis Society. Vitamin D and Bone Health: A practical clinical guideline for management in Children and Young People. NOS Guideline. 2015 June. Available at: <https://nos.org.uk/media/2074/vitamin-d-and-bone-health-children.pdf>.

14. Tiazhka O.V., Pochynok T.V., Balatska N.I. Vitamin D status in children aged 10–18 in Kyiv. *Медицина транспорту України*. 2012. 40. 76–78. (in Ukrainian).

15. Yankovskaya L.V. The modern view of the functions of vitamin D in the human body and the diseases associated with its deficit. *Retsept*. 2013. 2. 118–127.

16. Yu S., Cantorna M.T. The vitamin D receptor is required for iNKT cell development. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2008, Apr 1. 105(13). 5207–5212. doi: 10.1073/pnas.0711558105.

Отримано/Received 27.08.2021

Рецензовано/Revised 13.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 16.09.2021 ■

Information about authors

E.N. Mukvich, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Rheumatology and Autoinflammatory Diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine.

L.I. Omelchenko, Chief Researcher, MD, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine.

I.V. Dudka, pediatrician, children's immunologist of the higher category, PhD, Senior Researcher, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine.

E.A. Belskaya, pediatrician, children's cardioreumatologist of the higher category, PhD, Senior Researcher, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine.

N.N. Vdovina, children's cardioreumatologist, pediatrician of the first category, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine.

N.B. Masyuk, junior researcher, pediatrician of the first category, children's cardiologist, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine.

A.N. Mackevich, postgraduate student, pediatrician, children's rheumatologist, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine.

T.A. Lyudvik, pediatrician of the higher category, PhD, Senior Researcher, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine.

D.L. Ismakaieva, pediatrician, postgraduate student, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine.

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

E.N. Mukvich, L.I. Omelchenko, I.V. Dudka, E.A. Belskaya, N.N. Vdovina, N.B. Macyuk, A.N. Mackevich, T.A. Lyudvik, D.L. Ismakaieva

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

Identifying patients at risk of vitamin D deficiency in juvenile idiopathic arthritis

Abstract. Background. The purpose was to determine the risk factors for reducing the provision of vitamin D (VD) in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and to develop a questionnaire for the rapid identification of children who require monitoring the concentration of 25OHD in the blood. **Materials and methods.** Clinical and laboratory examination of 78 children aged 2–17 years with JIA was performed. General clinical, biochemical, statistical methods and standardized criterion testing were used. **Results.** The most unfavorable risk factors for reducing VD provision in children with JIA have been identified, a questionnaire has been developed that can be used to identify people at high VD deficiency. Risk factors are evaluated in points. When questioning individuals with JIA, the total number of points obtained by each patient was determined. In children, who have received more than 264 points, VD insufficiency or deficiency is confirmed laboratorially. The electronic version of the questionnaire is created in the

online service for remote testing with the ability to view results for each respondent separately and to identify patients at high risk of vitamin D deficiency. The questionnaire also allows separating groups of patients at risk of VD insufficiency for further monitoring of 25OHD concentrations in the blood serum, which is useful in clinical practice of children's rheumatologist, pediatrician and family physician. **Conclusions.** In patients with JIA, it is necessary to determine the risk factors for reducing VD provision in the body to identify individuals who require the evaluation of its concentration in the blood with subsequent monitoring. A questionnaire has been developed that allows us to collect information on the risks of developing VD insufficiency, assess them and determine the basic cohort of patients for laboratory studies and deciding whether to prescribe vitamin D preparations to them.

Keywords: children; juvenile idiopathic arthritis; vitamin D; questionnaire

Оцінка ефективності профілактичної дії дієтичної добавки з імунокоригуючими й антиоксидантними властивостями Вітаглюкан у дітей із частими ГРІ

Резюме. Актуальність. Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) — одна з груп захворювань, що найбільш часто зустрічаються в практиці педіатра. За останніми статистичними даними, у міжепідемічний період на них хворіє 1/6 частина населення планети. Специфічної профілактики ГРІ не існує, що вимагає пошуку ефективних нетоксичних засобів неспецифічної профілактики, зокрема таких, що мають імунокоригуючий та антиоксидантний ефекти. **Мета дослідження:** дослідити зміну кількості епізодів ГРІ у дітей на фоні прийому дієтичної добавки з імунокоригуючими властивостями Вітаглюкан, оцінити суб'єктивні показники ефективності прийому сиропу. **Матеріали та методи.** У дослідження включені 943 дитини віком 3–18 років, які мали ≥ 6 епізодів ГРІ протягом попереднього року (ретроспективні дані з медичних карт). Проведена оцінка зміни кількості епізодів ГРІ на фоні прийому сиропу з імунокоригуючими властивостями Вітаглюкан, що містить β -глюкан (із *Pleurotus ostreatus*) і обліпиховий сік. Оцінювали суб'єктивні показники ефективності прийому сиропу. **Результати.** Отримані результати свідчать про наявність вираженого превентивного ефекту дієтичної добавки Вітаглюкан щодо виникнення ГРІ у дітей як на фоні прийому сиропу, так і протягом епідемічного періоду. Переносимість сиропу, результати його призначення оцінені як високі, батьки також дали високу оцінку ефективності прийому дієтичної добавки. **Висновки.** Дієтична добавка Вітаглюкан може бути включена до раціону харчування дітей віком від 3 років як додаткове джерело бета-глюкану й біологічно активних речовин обліпихи.

Ключові слова: гострі респіраторні інфекції; діти; Вітаглюкан; імунокорекція; профілактика

Вступ

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) — найбільш поширені інфекційні хвороби, що вражають усі вікові групи населення, у тому числі дітей. Серед причин тимчасової втрати працездатності вони посідають перше місце. За останніми статистичними даними, у міжепідемічний період на них хворіє 1/6 частина населення планети [1, 2].

За даними ВООЗ, поширеність ГРІ останніми роками має постійну тенденцію до збільшення. Основною причиною даної тенденції є соціальні фактори — зростання урбанізації, більш тісні контакти людей, посилення міжконтинентальних міграційних процесів [3].

Повітряний шлях передавання збудників, висока сприйнятливість населення практично до всіх збудників ГРІ зумовлюють основну епідеміологічну особливість — швидкість і широту їх поширення. ГРІ практично не обмежені, їх поширеність суттєво зростає в періоди сезонного імунодефіциту, що виникає в зимовий і зимово-весняний періоди [3, 4].

За статистикою, ГРІ у дітей є однією з найбільш частих причин звернення до педіатра. Випадки цього інфекційного захворювання реєструються протягом усього року серед представників усіх соціальних груп. Однак найбільший сплеск захворюваності, звичайно ж, припадає на осінньо-зимовий період у групі дітей віком від 2 до 6 років, які відвідують дитячі садки й по-

чаткову школу. Так, дитина, яка ходить до дитсадка, у перший рік може хворіти на ГРІ до 15 разів, на другий рік — від 5 до 7 разів, а після переходу до школи — до 5 разів протягом року [5].

Небезпека ГРІ пов'язана не лише з неприємними симптомами, що супроводжують перебіг захворювання, але й з виникненням ускладнень. До ускладнень належать: вторинні бактеріальні інфекції, менінгіт, отит, синусит, інфекції сечових шляхів, гостра дихальна недостатність, інфекційно-токсичний шок, гостра серцево-судинна недостатність [6].

Універсального засобу захисту від усіх вірусних інфекцій не існує, оскільки понад 300 вірусів здатні викликати гострі респіраторні вірусні інфекції. Можливими методами профілактики є неспецифічні заходи: ізоляція хворих, використання індивідуальних засобів захисту й фармакологічна профілактика, зокрема використання засобів, що забезпечують посилення ендогенних захисних властивостей організму. До таких належить дієтична добавка Вітаглюкан, що містить у своєму складі сік зі свіжих плодів груш концентрований, сік зі свіжих плодів яблук концентрований, порошок устричного гриба (гливи) і висушений обліпиховий сік і при цьому не містить штучних підсолоджувачів, барвників і консервантів, що дозволяє застосовувати її без ризику алергічних реакцій у більш широкого кола осіб.

Вітаглюкан — додаткове джерело бета-глюкану й біологічно активних речовин обліпихи, що є компонентами антиоксидантної системи захисту організму, сприяють захисту клітин від оксидативного стресу. Вітаглюкан привернув увагу завдяки вмісту β -глюкану з гливи (*Pleurotus ostreatus*), що останнім часом все більше вивчається як речовина з імунокоригуючими властивостями й демонструє в клінічних дослідженнях здатність позитивно впливати на опірність організму, знижувати як загальну частоту рецидивуючих респіраторних інфекцій у дітей, так і частоту виникнення їх окремих форм — ларингіту, бронхіту, тонзилофарингіту, середнього отиту, пневмонії [7, 8]. При цьому відмінна риса імуномодулюючої дії β -глюкану полягає в адекватному підвищенні активності імунної системи без її надмірної стимуляції [9].

Мета дослідження: дослідити зміну кількості епізодів ГРІ у дітей на фоні прийому дієтичної добавки з імунокоригуючими властивостями Вітаглюкан, оцінити суб'єктивні показники ефективності прийому сиропу.

Матеріали та методи

У дослідження включені 943 дитини віком 3–18 років, які мали ≥ 6 епізодів ГРІ протягом попереднього року (ретроспективні дані з медичних карт). Період спостереження — грудень 2020 р. — квітень 2021 р. Проведена оцінка зміни кількості епізодів ГРІ на фоні прийому сиропу з імунокоригуючими властивостями, що містить β -глюкан (з *Pleurotus ostreatus*) і висушений обліпиховий сік. Обстежувані віком від 3 до 12 років приймали сироп Вітаглюкан натще в дозі 5 мл 1 р/добу, обстежувані віком 13–18 років — по 5 мл 2 р/добу. Зміни кількості епізодів ГРІ визначались на фоні прийому сиропу, а також оцінювались зміни протягом 5 міс.

від початку спостереження (грудень 2020 р. — квітень 2021 р.). Статистична обробка даних проводилась з використанням програми GraphPad Prism 9.0 Software for Windows (США, San Diego, CA). Для порівняння незалежних вибірок з ненормальним розподілом використовували тест Манна — Уїтні, а для залежних — Вілкоксона. Категоріальні величини порівнювали, застосовуючи χ^2 -тест, точний двосторонній критерій Фішера. Дані наведені як середнє значення $\pm$ стандартна помилка середнього значення ($\text{mean} \pm \text{SEM}$). За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p = 0,05$.

Результати

Клінічна характеристика обстежених дітей

Обстежені 943 дитини віком 3–18 років. У групу обстежених включені діти, які мали ≥ 6 епізодів ГРІ протягом попереднього року (ретроспективні дані з медичних карт). Серед обстежених було 446 хлопчиків та 497 дівчаток ($p < 0,05$). Середній вік обстежених дітей становив $6,03 \pm 0,09$ року. Середній вік обстежених хлопчиків становив $6,00 \pm 0,14$ року, дівчаток — $6,00 \pm 0,14$ року ($p > 0,05$).

Розподіл пацієнтів за віковими групами та статтю був таким: 1–3 роки (у цю групу увійшли діти, яким уже виповнилося 3 роки, але ще не виповнилося 4 роки) — 84 хлопчики і 81 дівчинка ($p > 0,05$), 4–6 років — 207 хлопчиків і 246 дівчаток ($p < 0,05$), 7–12 років — 143 хлопчики і 152 дівчинки ($p > 0,05$), 13–18 років — 12 хлопчиків і 18 дівчаток ($p < 0,05$).

Серед обстежених пацієнтів виявлено 605 дітей з ≤ 5 епізодів ГРІ протягом попереднього року. Серед них 289 хлопчиків і 316 дівчаток ($p > 0,05$). У групу дітей з ≥ 5 епізодів ГРІ протягом попереднього року увійшли 338 дітей — 157 хлопчиків і 181 дівчинка ($p > 0,05$) (табл. 1).

Оцінка ефективності прийому дієтичної добавки Вітаглюкан у дітей із частими ГРІ

Оцінено кількість епізодів ГРІ у всіх дітей на фоні прийому сиропу Вітаглюкан протягом періоду грудень 2020 р. — січень 2021 р. Показник становив $1,61 \pm 0,05$ епізоду ГРІ, тоді як за аналогічний період 2019–2020 рр. — $4,50 \pm 0,07$ епізоду ГРІ ($p < 0,0001$). Також проаналізовано рівень захворюваності на ГРІ у дітей за періоди грудень 2019 р. — квітень 2020 р. і грудень 2020 р. — квітень 2021 р. Показники становили $5,20 \pm 0,15$ епізоду і $1,48 \pm 0,11$ епізоду відповідно ($p < 0,0001$) (рис. 1А). Тривалість прийому сиропу Вітаглюкан у всій когорті обстежених дітей становила $4,48 \pm 0,02$ тижня (рис. 1Б).

Проведена оцінка суб'єктивних показників ефективності дієтичної добавки Вітаглюкан. Зокрема, оцінювались переносимість сиропу і результати його призначення, а також батьки оцінювали результат прийому сиропу. Запропоновані шкали містили градацію: 1 бал — «україн погано», 2 бали — «погано», 3 бали — «нейтрально», 4 бали — «добре», 5 балів — «дуже добре».

Середня оцінка переносимості сиропу становила $4,47 \pm 0,02$ бала, оцінка результатів призначення сиропу — $4,34 \pm 0,02$ бала, оцінка батьками результату прийому сиропу — $4,49 \pm 0,02$ бала (рис. 1В).

Таблиця 1. Клініко-демографічні характеристики обстежених дітей

Параметри	Хлопчики	Дівчатка	p
Загальна кількість обстежених дітей, n	446	497	< 0,05
Вік, роки	6,00 ± 0,14	6,05 ± 0,13	> 0,05
Підгрупи, n			
1–3 роки	84	81	> 0,05
4–6 років	207	246	< 0,05
7–12 років	143	152	> 0,05
13–18 років	12	18	< 0,05
Кількість епізодів ГРІ			
До 5 епізодів	289	316	> 0,05
Понад 5 епізодів	157	181	> 0,05

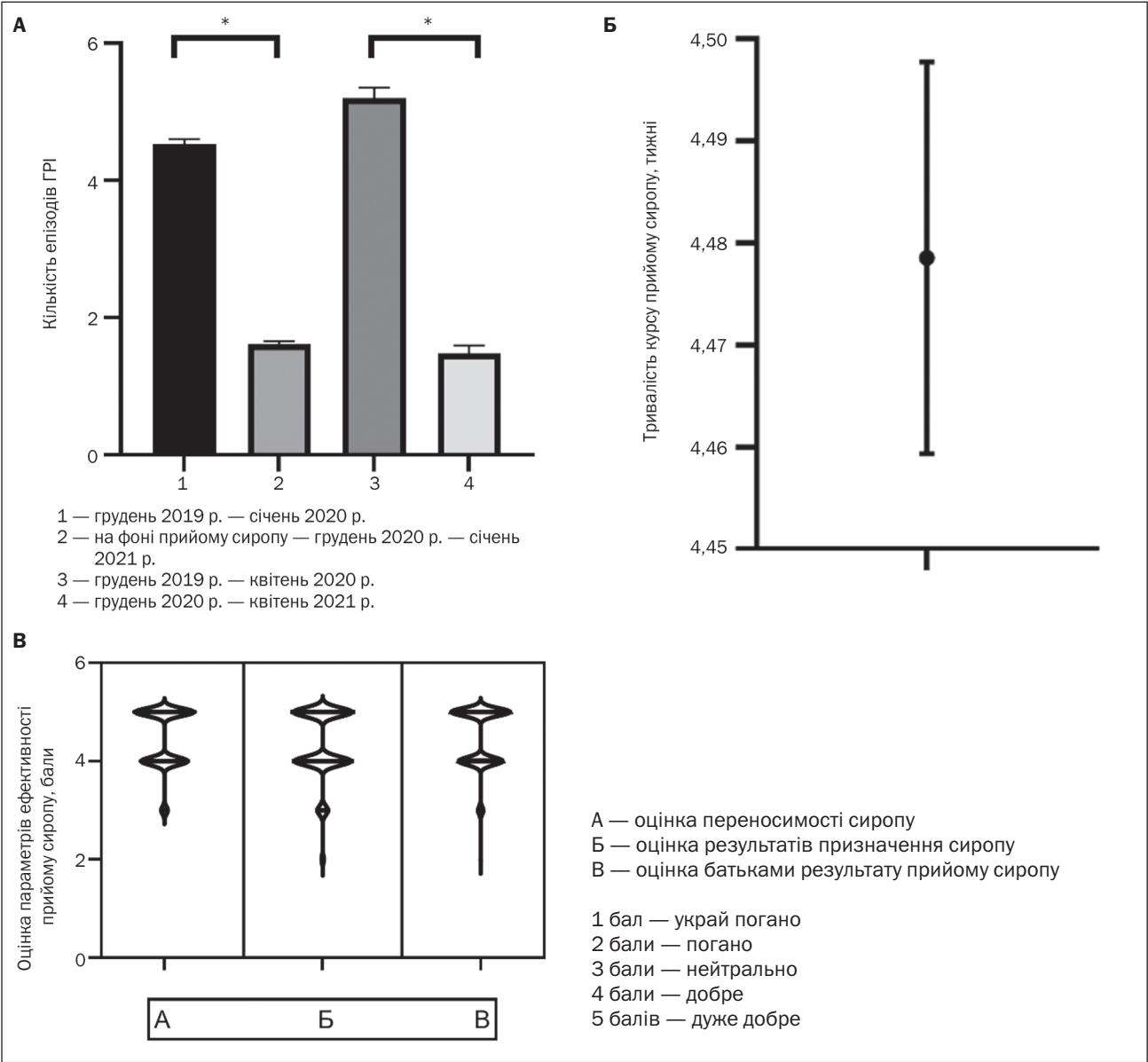


Рисунок 1. Оцінка ефективності прийому дієтичної добавки Вітаглюкан у дітей
Примітка: * — $p < 0,001$.

Проведено оцінку ефективності прийому дієтичної добавки Вітаглюкан у дітей у різних вікових групах. Когорта обстежених була розподілена на такі вікові групи: 1–3 роки, 4–6 років, 7–12 років, 13–18 років.

Показник кількості ГРІ на фоні прийому сиропу Вітаглюкан протягом періоду грудень 2020 р. — січень 2021 р. у віковій групі 1–3 роки становив $1,64 \pm 0,12$ епізоду, тоді як за аналогічний період 2019–2020 рр. — $4,40 \pm 0,17$ епізоду ГРІ ($p < 0,0001$). Також проаналізовано рівень захворюваності на ГРІ у дітей за періоди грудень 2019 р. — квітень 2020 р. і грудень 2020 р. — квітень 2021 р. Показники становили $5,38 \pm 0,31$ епізоду і $1,90 \pm 0,21$ епізоду відповідно ($p < 0,0001$).

У віковій групі 4–6 років кількість ГРІ на фоні прийому Вітаглюкану протягом періоду грудень 2020 р. — січень 2021 р. становила $1,71 \pm 0,08$ епізоду, за аналогічний період 2019–2020 рр. — $4,50 \pm 0,11$ епізоду ($p < 0,0001$). Частота епізодів ГРІ у дітей за періоди грудень 2019 р. — квітень 2020 р. і грудень 2020 р. — квітень 2021 р. становила $5,17 \pm 0,23$ епізоду і $1,59 \pm 0,16$ епізоду відповідно ($p < 0,0001$).

Показники частоти епізодів ГРІ у віковій групі 7–12 років були такими: на фоні прийому сиропу Вітаглюкан протягом періоду грудень 2020 р. — січень 2021 р. — $1,49 \pm 0,09$ епізоду, за аналогічний період 2019–2020 рр. — $4,56 \pm 0,13$ епізоду ($p < 0,0001$). Рівень захворюваності на ГРІ у дітей за періоди грудень 2019 р. — квітень 2020 р. і грудень 2020 р. — квітень 2021 р. — $5,06 \pm 0,30$ епізоду і $1,03 \pm 0,21$ епізоду відповідно ($p < 0,0001$).

У віковій групі 13–18 років кількість ГРІ на фоні прийому Вітаглюкану протягом періоду грудень 2020 р. — січень 2021 р. становила $1,00 \pm 0,21$ епізоду, за аналогічний період 2019–2020 рр. — $5,03 \pm 0,41$ епізоду ГРІ ($p < 0,0001$). Також проаналізовано рівень захворюваності на ГРІ у дітей за періоди грудень 2019 р. — квітень 2020 р. і грудень 2020 р. — квітень 2021 р. Показники становили $5,67 \pm 0,33$ епізоду і $1,09 \pm 0,28$ епізоду відповідно ($p < 0,0001$). Необхідно зазначити, що статистично показники частоти ГРІ у всіх клінічних групах не відрізнялись від аналогічних в інших вікових групах (рис. 2А).

Тривалість прийому дієтичної добавки не мала статистично вірогідної різниці між віковими групами й становила $4,14 \pm 0,12$ тижня у віковій групі 1–3 роки; $4,13 \pm 0,07$ тижня у віковій групі 4–6 років; $4,25 \pm 0,10$ тижня у віковій групі 7–12 років і $4,54 \pm 0,34$ тижня у віковій групі 13–18 років ($p > 0,05$) (рис. 2Б).

Оцінка суб'єктивних показників ефективності прийому дієтичної добавки Вітаглюкан

У віковій групі 1–3 роки середня оцінка переносимості сиропу становила $4,48 \pm 0,05$ бала, оцінка результатів призначення сиропу — $4,38 \pm 0,05$ бала, оцінка батьками результату прийому сиропу — $4,48 \pm 0,05$ бала. У віковій групі 4–6 років середня оцінка переносимості сиропу становила $4,46 \pm 0,03$ бала, оцінка результатів призначення сиропу — $4,30 \pm 0,03$ бала, оцінка батьками результату прийому сиропу — $4,47 \pm 0,03$ бала. Показники групи 7–12 років: середня оцінка переносимос-

ті сиропу становила $4,47 \pm 0,04$ бала, оцінка результатів призначення сиропу — $4,39 \pm 0,04$ бала, оцінка батьками результату прийому сиропу — $4,50 \pm 0,04$ бала. У групі 13–18 років середня оцінка переносимості сиропу становила $4,65 \pm 0,09$ бала, оцінка результатів призначення сиропу — $4,31 \pm 0,14$ бала, оцінка батьками результату прийому сиропу — $4,66 \pm 0,10$ бала (рис. 2В). Статистично вірогідної різниці між відповідними показниками різних вікових груп не виявлено ($p > 0,05$).

Нами стратифіковано групи обстежених дітей за кількістю епізодів ГРІ протягом попереднього року періоду спостереження. Уся когорта обстежених була розподілена на такі групи: до 5 епізодів ГРІ, понад 5 епізодів ГРІ.

Показник кількості ГРІ на фоні прийому сиропу Вітаглюкан протягом періоду грудень 2020 р. — січень 2021 р. у групі дітей з < 5 епізодів ГРІ до початку обстеження становив $1,14 \pm 0,04$ епізоду, за аналогічний період 2019–2020 рр. — $3,12 \pm 0,05$ епізоду ($p < 0,0001$). Також проаналізовано рівень захворюваності на ГРІ у дітей за періоди грудень 2019 р. — квітень 2020 р. і грудень 2020 р. — квітень 2021 р. У групі дітей з > 5 епізодів ГРІ до початку обстеження показник кількості ГРІ на фоні прийому Вітаглюкану протягом періоду грудень 2020 р. — січень 2021 р. становив $2,48 \pm 0,11$ епізоду, за аналогічний період 2019–2020 рр. — $7,09 \pm 0,07$ епізоду ($p < 0,0001$). Рівень захворюваності на ГРІ у дітей за періоди грудень 2019 р. — квітень 2020 р. та грудень 2020 р. — квітень 2021 р. — $6,43 \pm 0,17$ епізоду і $1,48 \pm 0,21$ епізоду відповідно ($p < 0,0001$) (рис. 3А).

Тривалість прийому дієтичної добавки не мала статистично вірогідної різниці між стратифікованими групами й становила $4,15 \pm 0,07$ тижня в групі дітей з < 5 епізодів ГРІ до початку обстеження; $4,22 \pm 0,09$ епізоду — в групі дітей з > 5 епізодів ГРІ до початку обстеження ($p > 0,05$) (рис. 3Б).

Оцінка суб'єктивних показників ефективності прийому дієтичної добавки Вітаглюкан виявила, що в групі дітей з < 5 епізодів ГРІ до початку обстеження середня оцінка переносимості сиропу становила $4,52 \pm 0,02$ бала, оцінка результатів призначення сиропу — $4,38 \pm 0,03$ бала, оцінка батьками результату прийому сиропу — $4,52 \pm 0,02$ бала.

У групі дітей з > 5 епізодів ГРІ до початку обстеження отримано такі результати: середня оцінка переносимості сиропу становила $4,39 \pm 0,04$ бала, оцінка результатів призначення сиропу — $4,24 \pm 0,04$ бала, оцінка батьками результату прийому сиропу — $4,40 \pm 0,04$ бала (рис. 3В). Статистично вірогідної різниці між відповідними показниками різних вікових груп не виявлено ($p > 0,05$).

Обговорення

Імунна система — це складна мережа клітин і біологічних процесів, що захищає організм від чужорідних патогенів. Людський організм є ідеальним середовищем для бактерій, грибків і вірусів, і між еволюційними патогенами й імунною системою організму, що адаптується до його захисту, ведеться постійна бороть-

ба [10, 11]. Мабуть, найбільш поширеною ділянкою, на яку впливає неспроможність імунної системи виявити й усунути загрозу, є верхні дихальні шляхи.

Оскільки методів специфічної профілактики ГРІ не існує, основним вектором даної проблеми є пошук ефективних нетоксичних засобів, які спрямовані на неспецифічну профілактику, зокрема на підтримку імунітету й антиоксидантний вплив [12, 13].

За останні два десятиліття вчені оцінили різні впливи β -глюкану на імунну систему. β -глюкан — складний вуглеводний полімер, що міститься в клітинних стінках грибів і деяких рослин. Було показано, що він знижує рівень холестерину в людей [14], сприяє протипухлинній активності як у людей, так і в мишей [15], а також покращує імунну функцію в імунодефіцитних популяціях людей і мишей [16–18].

Дизайн даного дослідження включав 2 напрямки оцінки ефективності сиропу, що містить β -глюкан — аналіз кількості епізодів ГРІ на фоні прийому дієтичної добавки Вітаглюкан і протягом контрольних періодів; надійне й обґрунтоване опитування для оцінки переносимості сиропу і результатів призначення сиропу, а також оцінки батьками результату прийому сиропу.

Ми припустили, що діти, які отримують дієтичну добавку Вітаглюкан:

1) матимуть зменшення кількості епізодів ГРІ на фоні прийому дієтичної добавки порівняно з аналогічним періодом попереднього року;

2) матимуть зменшення кількості епізодів ГРІ протягом контрольних епідемічних періодів грудень — квітень;

3) в обстежених групах буде отримано позитивну оцінку переносимості сиропу, результатів призначення сиропу, а також оцінку батьками результату прийому сиропу.

Отримані результати показали позитивний ефект дієтичної добавки Вітаглюкан стосовно кількості епізодів ГРІ у всієї когорти дітей на фоні прийому сиропу порівняно з аналогічним періодом попереднього року. Указаний ефект отримано в усіх вікових групах і групах, стратифікованих за кількістю епізодів ГРІ станом на період до початку дослідження.

Опитування, проведене для оцінки суб'єктивних даних протягом періоду прийому дієтичної добавки Вітаглюкан, показало позитивні результати й високу оцінку переносимості сиропу, результатів призначення сиропу, оцінку батьками результату прийому сиропу.

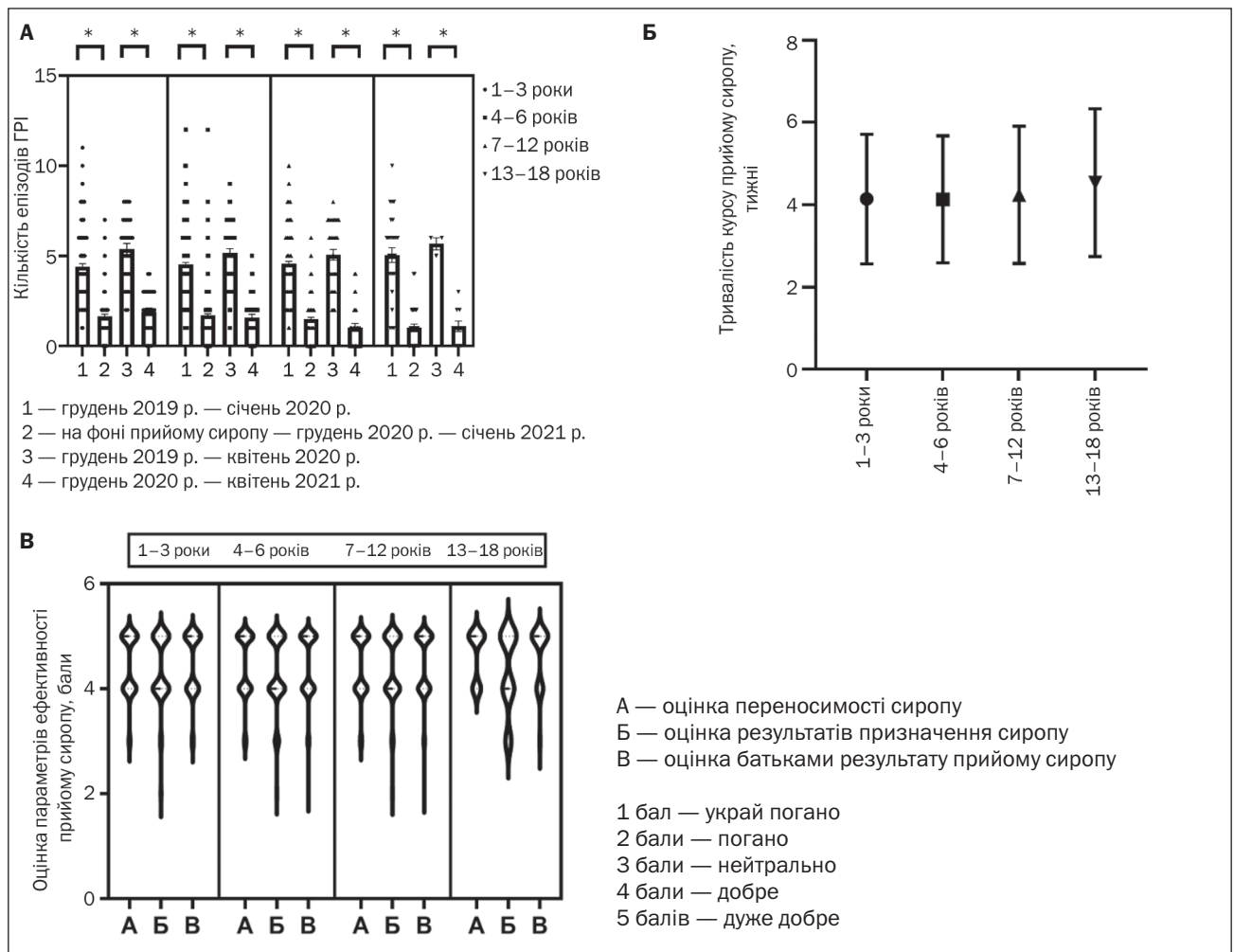


Рисунок 2. Оцінка ефективності прийому дієтичної добавки Вітаглюкан у різних вікових групах дітей із ГРІ

Примітка: * — $p < 0,001$.

Отримані результати свідчать про наявність вираженого превентивного ефекту дієтичної добавки Вітаглюкан щодо виникнення ГРІ у дітей, що може бути забезпечений комплексом складових сиропу, які мають імунокоригуючий (β -глюкан) та антиоксидантний ефекти (вітаміни С та Е у складі висушеного обліпихового соку).

Так, відомо, що антиоксиданти захищають клітини від згубного впливу вільних радикалів, що пошкоджують клітини й можуть сприяти розвитку низки захворювань, у тому числі чинять негативний вплив на імунну систему [19].

Функції α -токоферолу, пов'язані з його антиоксидантною здатністю, забезпечують захист фізіологічних властивостей мембран двошарових ліпідів, що, у свою чергу, може впливати на активність мембранних білків, ферментів, антитіл [20]. У дослідженнях на клітинній культурі було встановлено, що α -токоферол покращує утворення адгезивного з'єднання (відомого як імунний синапс) між Т-лімфоцитами й антиген-презентуючими клітинами, що в підсумку призводило до активації

і проліферації Т-клітин, забезпечуючи таким чином імунну відповідь [21]. Останнє в комплексі з імунокоригуючою функцією β -глюкану реалізує превентивний вплив на виникнення ГРІ у дітей.

Висновки

1. Отримані результати свідчать про наявність вираженого превентивного ефекту дієтичної добавки Вітаглюкан щодо виникнення ГРІ у дітей як на фоні прийому сиропу, так і протягом епідемічного періоду.

2. Переносимість сиропу, результати його призначення оцінені як високі, батьки також дали високу оцінку результатів прийому дієтичної добавки.

3. Превентивний ефект дієтичної добавки Вітаглюкан щодо виникнення ГРІ у дітей і високу оцінку переносимості сиропу, результатів його призначення, а також високу оцінку батьками результатів прийому сиропу отримано в усіх вікових групах обстежених дітей.

4. Дієтична добавка Вітаглюкан може бути включена до раціону харчування дітей віком від 3 років як додаткове джерело β -глюкану й біологічно активних ре-

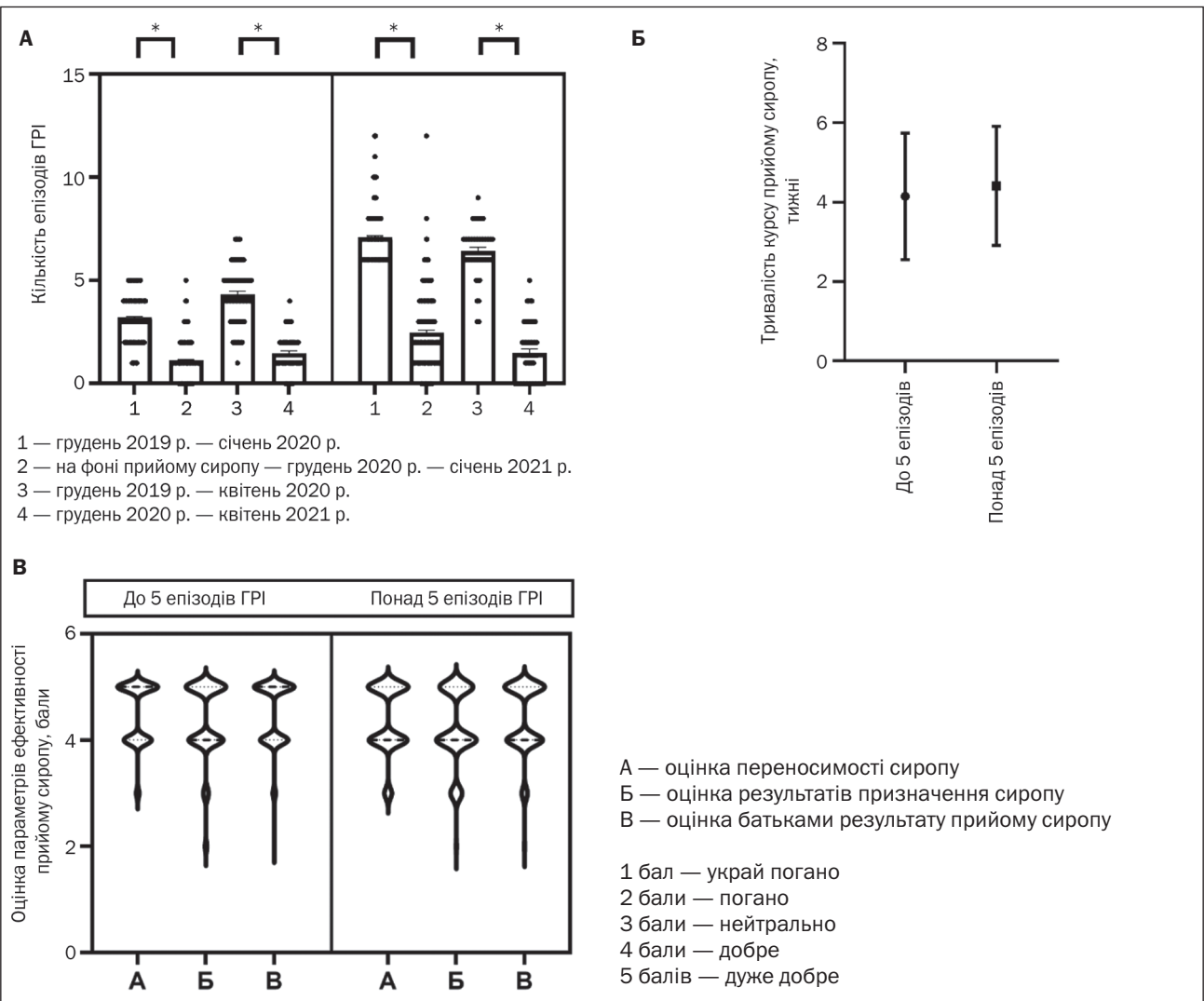


Рисунок 3. Оцінка ефективності прийому дієтичної добавки Вітаглюкан у групах дітей із ГРІ, стратифікованих за кількістю ГРІ до початку обстеження

Примітка: * — $p < 0,001$.

човин обліпихи, що є компонентами антиоксидантної системи захисту організму, сприяють захисту клітин від оксидативного стресу, а також імунотокорекції.

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

Інформація про внесок кожного автора. Митюряєва-Корнійко І.О. — дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту статті, Бурлака Є.А. — аналіз отриманих даних, написання статті, Полухіна М.О. — збір матеріалу.

Список літератури

1. Fendrick A.M., Monto A.S., Nightengale B., Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch. Intern. Med.* 2003. 163(4). 487-94.
2. Arroll B. Common cold. *BMJ Clin. Evid.* 2008.
3. Moriyama M., Hugentobler W.J., Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annual Review of Virology.* 2020. 7(1). 83-101.
4. CDC (2020-03-18). Common Illnesses. Centers for Disease Control and Prevention. US Department of Health and Human Services. Retrieved 2020-11-19.
5. Fienemika A.E., Ojule I.N., Best O. Prevalence of Acute Respiratory Infections among Children Under-Five Years old in A Hospital in Port Harcourt, Nigeria: A Two Year Follow-Up study. *J. Respir. Med.* 2018. Vol. 2(1).
6. Alsaed G., Alsaed I.G., Rizk T.M. Upper Respiratory Tract Infections: Hidden Complications and Management Plan. *J. Pediatr. Neonatal Care.* 2017. 7(1). 00277.
7. Jesenak M., Urbancikova I., Banovcin P. Respiratory Tract Infections and the Role of Biologically Active Polysaccharides in Their Management and Prevention. *Nutrients.* 2017. 20. 9(7). 779.
8. Pasnik J., Šlemp A., Cywinska-Bernas A., Zeman K., Jesenak M. Preventive effect of pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections — open-label prospective study. *Curr. Pediatr. Res.* 2017. 21(1). 99-104.
9. Лукьянчук В.Д., Мищенко Е.М., Бабенко М.Н. Бета-глюканы как основа создания средств иммуномодулирующего действия. *Український медичний часопис.* 2011. IX/X 2011. 5(85). 92-93.
10. Guibas G.V., Papadopoulos N.G. *Viral Upper Respiratory Tract Infections.* Green R.J. (ed.). *Viral Infections in Children. Vol. II.* Cham: Springer International Publishing. 2017. 1-25.
11. Rich R.R. *Clinical immunology: principles and practice.* (Fifth ed.). [St. Louis, Mo.] 2018-01-13.
12. O'Connor R., O'Doherty J., O'Regan A., O'Neill A., McMahon C., Dunne C.P. Medical management of acute upper respiratory infections in an urban primary care out-of-hours facility: cross-sectional study of patient presentations and expectations. *BMJ Open.* 2019. 9(2).
13. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa Rosales F., Flenady V., Sienra-Monge J.J. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006. 7(4).
14. Sima P., Vannucci L., Vetvicka V. β -glucans and cholesterol (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2018. 41(4). 1799-1808.
15. Vetvicka V., Vetvicka J. Anti-infectious and Anti-tumor Activities of β -glucans. *Anticancer Res.* 2020. 40(6). 3139-3145.
16. Kim H.S., Hong J.T., Kim Y., Han S.B. Stimulatory Effect of β -glucans on Immune Cells. *Immune Netw.* 2011. 11(4). 191-195.
17. Akramiene D., Kondrotas A., Didziapetriene J., Kevelaitis E. Effects of beta-glucans on the immune system. *Medicina (Kaunas).* 2007. 43(8). 597-606.
18. Bergandi L., Apprato G., Silvagno F. Vitamin D and Beta-Glucans Synergically Stimulate Human Macrophage Activity. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22(9). 4869.
19. Birben E., Sahiner U.M., Sackesen C., Erzurum S., Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ. J.* 2012. 5(1). 9-19.
20. Wang X., Quinn P.J. Vitamin E and its function in membranes. *Prog. Lipid Res.* 1999. 38(4). 309-36.
21. Molano A., Meydani S.N. Vitamin E, signalosomes and gene expression in T cells. *Mol. Aspects Med.* 2012. 33(1). 55-62.

Отримано/Received 01.09.2021

Рецензовано/Revised 13.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 19.09.2021 ■

Information about authors

Inga Mitiuriaeva-Kornijko, MD, Professor, Head of the Department of pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ingamk19@gmail.com; contact phone: +38-(067)-321-13-10; <https://orcid.org/0000-0002-6757-3415>

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

M.O. Polukhina, MD, Senior Lab Assistant, Department of pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: marina.polukhina@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7930-8435>

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.

Authors' contribution. I.O. Mitiuriaeva-Kornijko — research design, analysis of the data obtained, writing the article; Ye.A. Burlaka — analysis of the data obtained, writing the article; M.O. Polukhina — collection of material.

I.O. Mitiuriaeva-Kornijko, Ie.A. Burlaka, M.O. Polukhina
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Evaluating the efficacy of preventive influence of the dietary supplement Vitaglukan with immunocorrective and antioxidant properties in children with frequent acute respiratory infections

Abstract. Background. Acute respiratory infections (ARI) are one of the most common groups of diseases in pediatric practice. According to the latest statistics, 1/6 of the world's population suffers from them in the inter-epidemic period. There is no specific prevention of ARI, which requires the search for effective non-toxic medicines of non-specific prevention, in particular those with immunocorrective and antioxidative effects. The purpose of the study was to evaluate the change in the number of ARI episodes in children administered Vitaglukan, a dietary supplement with immunocorrective properties, and to study the subjective indicators of the syrup intake satisfaction. **Materials and methods.** The study includes 943 children aged 3–18 years who had ≥ 6 episodes of ARI during the previous year (retrospective data from medical records). We have evaluated the change in the number of ARI episodes in

children prescribed Vitaglukan, a syrup with immunocorrective properties containing β -glucan (from *Pleurotus ostreatus*) and sea buckthorn juice. Subjective indicators of syrup efficacy were assessed. **Results.** The results obtained indicate the presence of a pronounced preventive effect of the dietary supplement Vitaglukan on the occurrence of ARI in children both on the background of taking the syrup and during the epidemic period. Syrup tolerability, results of its administration were assessed as high, the parents also rated the effectiveness of the dietary supplement as high. **Conclusions.** Dietary supplement Vitaglukan can be included in the diet of children over 3 years of age as an additional source of β -glucan and biologically active substances of sea buckthorn.

Keywords: acute respiratory infections; children; Vitaglukan; immunocorrection; prophylaxis

Сучасний досвід застосування амінокислотних сумішей у дітей

Резюме. Амінокислотні суміші подібні до більшості інших сумішей, за винятком однієї важливої відмінності. Замість того, щоб містити цільний або розщеплений білок коров'ячого молока, вони містять вільні амінокислоти. Розмір цих окремих амінокислот невеликий, тому вони не розпізнаються імунною системою як алергени і не провокують алергічну реакцію в дітей з алергією на білок коров'ячого молока. Згідно з дослідженнями, амінокислотні суміші добре переносяться та забезпечують адекватний ріст як у здорових немовлят, так і в дітей з алергією на білок коров'ячого молока. Синдром короткої кишки — це розлад, що характеризується діареєю, порушенням всмоктування, порушеннями обміну рідини й електролітів і, зрештою, мальнутрицією і зазвичай викликається масивною резекцією тонкої кишки. Незважаючи на те, що його причини різноманітні, лікування має однакову основу: парентеральне та раннє ентеральне харчування. Останнє залишається важливим і контролюваним фактором прогнозу даного захворювання. Прямі трофічні дії поживних речовин і стимуляція шлунково-кишкової секреції та гормональних факторів посилює кишкову адаптацію. Амінокислотні суміші сприяють швидкому відлученню від парентерального харчування та переходу на повне ентеральне. Крім того, дослідження показують, що вони знижують запальний процес у кишечнику (рівень фекального кальпротектину).

Ключові слова: білок коров'ячого молока; алергія на білок коров'ячого молока; харчова алергія; синдром короткої кишки; мальабсорбція; амінокислотна суміш

Грудне молоко є основним джерелом харчування немовлят, перш ніж вони зможуть перетравлювати інші види їжі. Адаптовані суміші з коров'ячого молока є найпоширенішими для заміни грудного, але вони не завжди добре переносяться та можуть спричинити алергічну реакцію — в цьому випадку їх застосування є протипоказаним [1].

У 2007 році ВООЗ офіційно визнала, що алергія стала епідемією, з якою стикаються діти всіх країн світу, включаючи розвинені [2]. В оглядовому документі Всесвітньої алергологічної організації [3] підраховано, що від 1,9 до 4,9 % дітей мають алергію на білок коров'ячого молока (АБКМ), проте реальна цифра може бути в 10 разів вищою за підтверджену відповідними тестами [4, 5].

Алергія на білок коров'ячого молока (БКМ) — це імуніопосередкована реакція гіперчутливості до білка коров'ячого молока [6], яка може бути IgE-залежною

(проявляється кропив'янкою, ангіоневротичним набряком, а також дихальними, абдомінальними та серцевими симптомами, реакціями від легких до анафілактичних) або IgE-незалежною (проявляється реакціями сповільненого типу, переважно в шлунково-кишковому тракті (ШКТ)) [1].

Вплив АБКМ на якість життя є значним, а тривога, розчарування та соціальна обмеженість становлять проблеми для родин з дитиною, яка має АБКМ [7, 8]. Близько 44 % немовлят з АБКМ мають специфічну реакцію IgE, решта випадків вважаються не-IgE-опосередкованими [9]. Однак наявність або відсутність специфічних IgE не повинна визначати тактику лікування, оскільки підходи до лікування ґрунтуються на усуненні впливу БКМ і можуть змінюватися залежно від віку немовляти, тяжкості стану та поточних методів вигодовування [3, 10, 11].

Грудне вигодовування (ГВ) залишається найкращим варіантом у дітей з АБКМ і зазвичай забезпечує уникнення контакту з БКМ. У випадках, коли ГВ неможливе, немовлята на змішаному або штучному вигодовуванні з АБКМ можуть потребувати лікування сумішами на основі глибоко гідролізованого білка або вільних амінокислот [3, 10, 11]. Більшість настанов рекомендують використовувати суміші з глибоко гідролізованим білком (еНФ) як терапію першої лінії у більшості немовлят з АБКМ, а при важких чи складних формах АБКМ або у випадках, коли симптоми не зникають після призначення еНФ, рекомендується амінокислотна суміш (ААФ) [3, 11, 12].

ААФ подібні до більшості інших сумішей, за винятком однієї важливої відмінності. Замість того, щоб містити цільний або розщеплений (гідролізований) БКМ, вони містять вільні амінокислоти. Ці окремі амінокислоти настільки маленькі за розміром, що не розпізнаються імунною системою як алергени і тому не провокують алергічну реакцію в дітей з АБКМ (рис. 1) [13].

Більшість немовлят з АБКМ добре реагують на еНФ-суміші, які забезпечують їм адекватний ріст і зменшення симптомів алергії. Проте вони все ще можуть містити невеликі фрагменти пептидів, що здатні посилити алергічні реакції у високочутливих немовлят [14–16]. Відсутність позитивної динаміки на еНФ може призвести до порушення росту та збереження або наростання симптомів алергії. Тому суміші на основі амінокислот часто рекомендуються немовлятам з АБКМ, які не мають позитивної динаміки на еНФ-сумішах [17]. ААФ довели свою ефективність щодо зменшення

симптомів алергії та покращення росту в немовлят з АБКМ [14, 18, 19]. Крім того, схожі результати щодо росту, толерантності та безпеки були продемонстровані у здорових новонароджених, яких годували ААФ, порівняно з немовлятами, які отримували контрольну (еНФ) суміш [14]. Згідно з останніми дослідженнями, ААФ добре переносяться і забезпечують адекватний ріст як у здорових немовлят без АБКМ [14], так і в дітей з АБКМ [18]. Крім того, було показано, що еНФ та ААФ покращують функцію кишкового бар'єра [20].

Vanderhoof та співавт. проводили обсерваційне проспективне дослідження за участю 30 немовлят віком 1–12 місяців з анамнезом втрати маси тіла та стійкими алергічними проявами на еНФ, які отримували суміш на основі амінокислот протягом 12 тижнів [21]. Середній приріст маси тіла (оцінка z) покращився на $+0,43 \pm 0,28$ (M $\pm$ MS) після 12-тижневого періоду вигодовування ААФ. Також у цьому дослідженні було продемонстровано значне покращення усіх алергічних проявів, що вказує на те, що ААФ належним чином контролює симптоми АБКМ. Частота і тяжкість атопічного дерматиту та блювання/зригування значно зменшились протягом 12-тижневого періоду дослідження. Крім того, всі 8 немовлят, які мали водянисті випорожнення на початку дослідження, одужали після 12 тижнів вживання ААФ.

У проспективному контрольованому дослідженні немовлята з атопією та АБКМ, які отримували ААФ протягом 6 місяців, продемонстрували клінічне поліпшення порівняно з немовлятами, яких годували еНФ [22]. В іншому дослідженні результати свідчили про

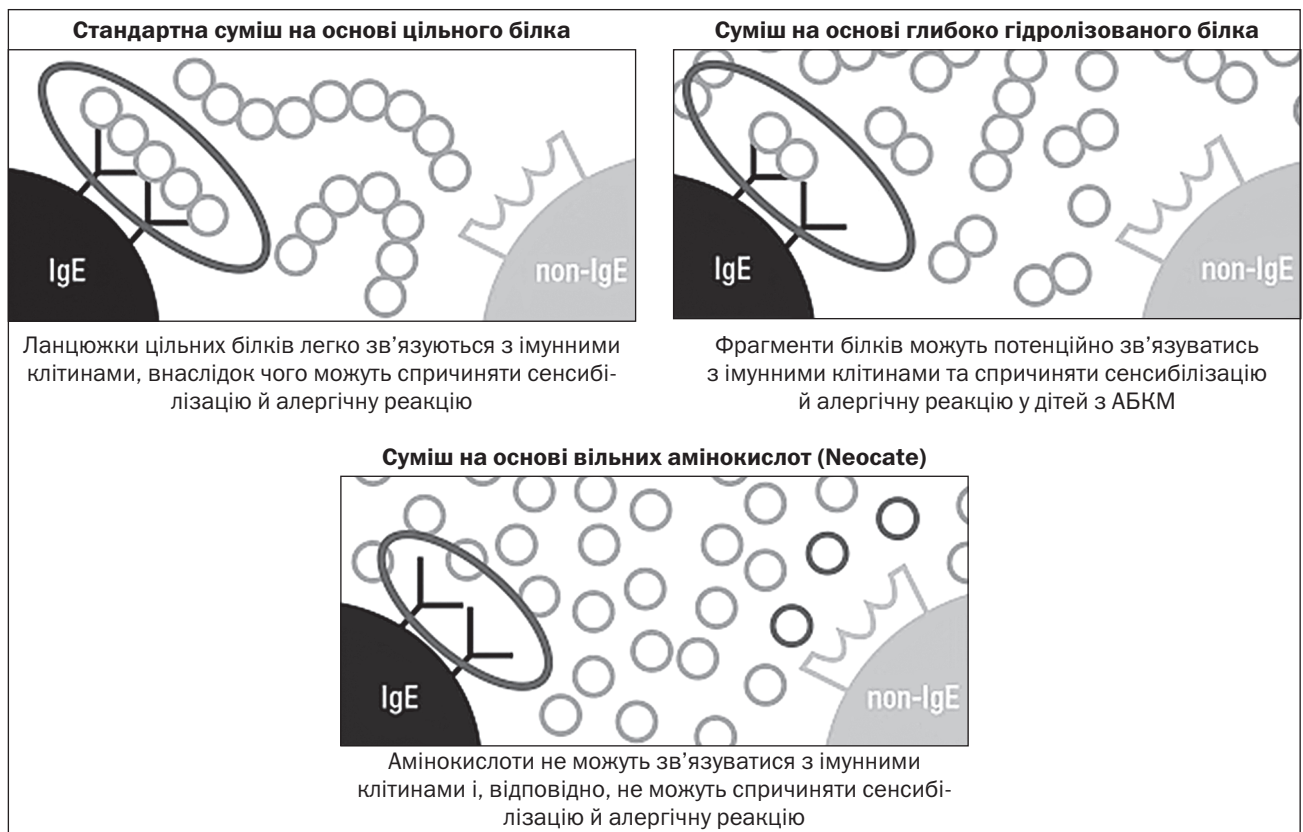


Рисунок 1. Відмінності структури сумішей залежно від ступеня гідролізу білка [13]

те, що ААФ покращують функцію кишкового бар'єра та мінімізують шлунково-кишкові ускладнення в немовлят з atopією [20]. Також при вигодовуванні ААФ немовлята з АБКМ та полівалентною харчовою алергією продемонстрували зменшення симптомів алергії та нормальний ріст [23–25].

На жаль, окрім рекомендацій ESPGHAN [26], жоден із керівних принципів [3, 27–30] не обговорює використання сумішей у двох важливих групах пацієнтів, а саме в тих, хто страждає від полівалентної харчової алергії, і в немовлят, які не реагують на елімінацію коров'ячого молока (та інших підозрюваних алергенів) з раціону матері. Ці випадки були розглянуті Hill та співавт. [19], Niggeman та співавт. [22] та Van den Plas та співавт. [31], і отримані дані свідчать про те, що ці групи дітей можуть отримати позитивний ефект від ААФ. Систематичний огляд Hill та співавт. [19] показав, що немовлята, які мають симптоми АБКМ і перебувають виключно на грудному вигодовуванні (може знадобитися доповнення суміші або заміна грудного молока), також можуть отримати користь від ААФ.

Особливості ведення дітей з анафілаксією

Згідно з UK NICE guideline on the Diagnosis and Assessment of Food Allergy in Children and Young People 2011 року, ААФ рекомендується як перша лінія лікування для немовлят, які в анамнезі мали анафілаксію до БКМ, синдром Хейнера, еозинофільний езофагіт та тяжкі шлунково-кишкові та/або шкірні прояви, особливо в асоціації зі сповільненим ростом [32].

Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) рекомендує ААФ як терапію першої лінії при анафілаксії, FPIES (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome), синдромі Хейнера та алергічному еозинофільному езофагіті [33].

ESPGHAN рекомендує ААФ як першу лінію лікування анафілаксії, еозинофільного езофагіту та тяжкої ентеропатії [33].

Недавнє дослідження Hannah E. Jones показало, що споживання ААФ призводить до зниження запалення в товстій кишці у педіатричних пацієнтів [34]. Було залучено 35 педіатричних пацієнтів (≤ 5 років), які проходили діагностичну колоноскопію щодо симптомів з боку ШКТ. Біопсії дітей з ААФ у раціоні продемонстрували значне зниження вихідних рівнів прозапальних цитокінів TNF- α та IL-6 порівняно з дітьми, які не отримували ААФ. Споживання ААФ вело до зниження епітеліальних TSLP та IL-33. Також рівень цитокінів, пов'язаних з Th2 (IL-4, IL-13) та Treg (IL-10), був значно знижений у групі дієти з ААФ порівняно з групою дітей, які не вживали ААФ.

Особливості ведення дітей із синдромом короткої кишки

Синдром короткої кишки (SBS) — це розлад, що характеризується діареєю, порушенням всмоктування, порушеннями обміну рідини й електролітів і, зрештою, мальнутрицією і зазвичай викликається масивною резекцією тонкої кишки [35–38]. Однак у немовлят і ді-

тей синдром мальабсорбції, а також інші інфекційні та метаболічні ускладнення, пов'язані з SBS, можуть виникати навіть при мінімальних або відносно незначних резекціях тонкої кишки [36]. Таким чином, загальний функціональний прогноз і ускладнення, пов'язані з SBS, не завжди чітко корелюють з довжиною тонкої кишки, що залишилася. Додаткові фактори, такі як наявність ілеоцекального клапана, наявність і/або кількість ободової кишки та фізіологічний стан кишки, що залишилася, істотно впливають на загальне лікування та функціональний стан дитини з SBS [37, 38].

Синдром короткої кишки у новонароджених може бути вродженим (вроджена аномалія) або розвинутися в немовлят старшого віку та дітей внаслідок захворювань або травми. Немовлята можуть народитися з кишковими атрезіями, що виникають уздовж будь-якої частини тонкої кишки в ізолюваній зоні або вздовж декількох сегментів. Обструкція, викликана атретичними ділянками кишечника, може призвести до ішемії ШКТ, некрозу та резекції [37, 39]. Гастрошизис, який є результатом дефекту черевної стінки, може призвести до значного пошкодження кишечника або ішемії, що вимагатиме його резекції [37]. Немовлята, які народилися з нормальною анатомією ШКТ, можуть мати некротичний ентероколіт (НЕК) [37], що зазвичай виникає в недоношених дітей. Хоча точна причина його виникнення невідома, ШКТ передчасно народженої дитини є більш сприйнятливим до ішемії [39, 40]. Додаткові фактори, такі як присутність патогенних бактерій, агресивне годування гіперосмолярними сумішами та внутрішньоутробна експозиція кокаїну, також можуть збільшувати ризик НЕК [40]. У немовлят старшого віку та дітей з нормальною анатомією ШКТ мальротация може спричинити заворот, що призводить до оклюзії брижової артерії та ішемії [38, 39]. Грижі й інвагінації також можуть призвести до кишкової гіпоксії та резекції. Хвороба Крона, пухлини черевної порожнини та променевий ентерит є поширеними причинами кишкової резекції та SBS у дітей старшого віку та дорослих [37].

Незважаючи на те, що причини SBS різноманітні, лікування має однакову основу: парентеральне харчування (ПХ) та раннє ентеральне харчування (ЕХ). ЕХ залишається важливим і контрольованим фактором прогнозу цього захворювання. Пряма трофічна дія поживних речовин і стимуляція шлунково-кишкової секреції та гормональних факторів посилює кишкову адаптацію [41–43].

Хірургічна класифікація SBS базується на залишковій довжині тонкої кишки, виміряній під час операції вздовж антимезентеріального краю. Хоча залишкова довжина є важливим елементом, це не єдиний прогностичний фактор. Адаптаційна здатність кишки, що залишилася, є основним компонентом для отримання ентеральної автономії. Ентеральна автономія та відлучення від ПХ при забезпеченні адекватного росту є основними кінцевими точками в цій групі пацієнтів. Усюди рекомендується раннє введення ЕХ [44].

Кишкова адаптація включає процеси клітинної гіперплазії, гіпертрофії ворсинок, подовження кишеч-

ника та посилення гормональної відповіді, що призводить до збільшення абсорбуючої поверхні кишки (рис. 2) [40]. Кишкова адаптація настає швидше за умови більш раннього початку ЕХ. Клубова кишка має більший потенціал адаптації, ніж дванадцятипала та порожня [46]. Хоча процес адаптації кишечника може початися через 24–48 годин після резекції, він може зайняти більше року, залежно від курсу терапії, ЕХ і клінічної відповіді на основі численних фізіологічних і метаболічних факторів [36, 37, 39].

Ентеральне харчування найкраще вводити за допомогою безперервного методу, поступово збільшуючи швидкість [39, 40]. Безперервне годування краще переноситься і дозволяє краще засвоювати поживні речовини. Блювання, посилення здуття живота та значне збільшення виділень зі стоми також зводяться до мінімуму за рахунок поступового просування при безперервному годуванні. Оскільки кількість ентеральних калорій збільшується, тим самим збільшуючи кишкове навантаження, стимулюється додаткова адаптація, що може скоротити тривалість залежності від ПХ. Зрештою, з огляду на те, як переноситься безперервне ЕХ, ПХ можна перевести на циклічний графік, поступово збільшуючи час відсутності ПХ із забезпеченням протягом 8–12-годинного режиму нічної інфузії ПХ.

Існують суперечки щодо оптимального складу ЕХ для немовлят і дітей із SBS. Елементні (амінокислотні) та напівелементні (глибоко гідролізовані) суміші вважалися продуктами вибору для використання в пацієнтів із SBS. У дорослих пацієнтів порівняння цих продуктів з полімерними сумішами продемонструвало однакову ефективність [47].

Складні поживні речовини стимулюють кишкову адаптацію краще, ніж прості поживні речовини, такі

як амінокислоти, пептиди та моносахариди, і, як вважають, це пояснюється гіпотезою «функціонального навантаження», яка, по суті, стверджує, що чим більше кишечник повинен працювати, щоб перетравити поживну речовину, тим краще стимулюється адаптація [35]. Алергічна реакція більш поширена у немовлят і дітей, які зіткнулися з порушенням цілісності слизового бар'єра. Часто під час лікування SBS у немовлят виникають алергічні проблеми, особливо якщо вони піддаються впливу макромолекул. Порушення гомеостазу мікробіому кишечника, що є поширеним явищем у немовлят і дітей із SBS, також сприяє алергії [35]. Ентеральні жири, особливо жирні кислоти з довгим ланцюгом, мають найбільший потенціал щодо трофічних ефектів у стимулюванні кишкової адаптації [48, 49]. Хоча середньоланцюгові тригліцериди є більш розчинними в воді та покращують всмоктування в дітей із SBS, вони також мають більш високий осмотичний ефект і чинять меншу трофічну дію на кишечник [48]. Забезпечення надмірного вмісту простих вуглеводів може посилити діарею. Оптимально, що не більше 40 % від загальної кількості калорій повинні надходити з вуглеводів. Підводячи підсумок, зазначимо: сьогоденний стандарт практики полягає у використанні або гідролізованих сумішей, або амінокислотних сумішей з високим відсотком жиру, переважно в формі довголанцюгових жирних кислот.

J. Vines проводив дослідження [50], метою якого було оцінити вплив амінокислотної суміші для немовлят на толерантність до ЕХ і потребу у ПХ в дітей з тяжким синдромом короткої кишки. Четверо дітей (віком від 23 місяців до 4,75 року) з SBS, які потребували тривалого ПХ через стійку непереносимість ЕХ, отримували амінокислотну суміш. Період спостереження становив 48 місяців (діапазон — 39–51 місяць). Оцінка включала клінічний моніторинг толерантності до годування, біохімічні показники, аналізи калу, шкірне алерготестування на харчові антигени, езофагогастроуденоскопію та колоноскопію або єюноскопію з біопсією, а також вимірювання рівня дисахаридази та кишкової проникності. У результаті дослідження усі пацієнти припинили ПХ протягом 15 місяців. Пацієнти мали зменшення числа госпіталізацій (в середньому 198 проти 98 днів/пацієнт/рік), підтверджених випадків (в середньому 4,3 проти 3,3 пацієнт/рік) та підозрюваних випадків (в середньому 6,5 проти 4,0 пацієнт/рік) бактеріального сепсису. Кишкова проникність для лактулози помітно знизилася (в середньому 69 проти 2,7 %). Рівень дисаха-

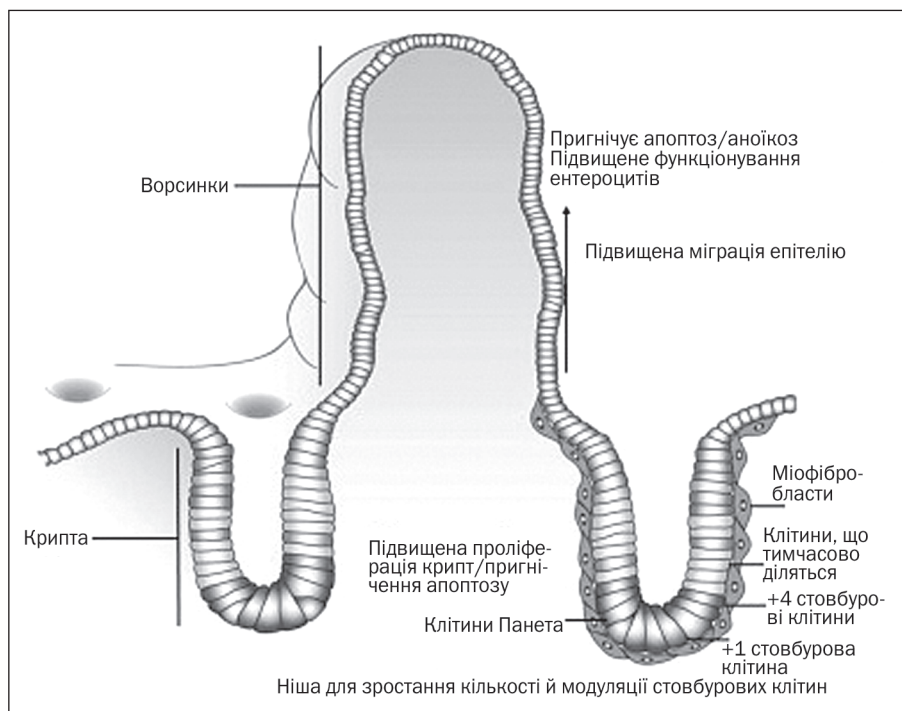


Рисунок 2. Підсилення адаптації кишечника при синдромі короткої кишки [46]

ридази підвищився у всіх трьох пацієнтів, які проходили повторні дослідження. На основі цих результатів був зроблений висновок, що амінокислотна суміш покращила толерантність до харчування та усунула потребу в ПХ у чотирьох дітей із SBS, які раніше потребували тривалого ПХ.

Е. De Greef та співавт. [44] описали ретроспективно 4 пацієнтів з ультракороткою кишкою, які могли бути відлучені від ПХ у дуже короткий термін після введення суміші на основі вільних амінокислот (Neocate). Пацієнт 1 мав вроджену ваду — тонка кишка 50 см і товста кишка 30 см. У нього була профузна діарея на напівелементній суміші. Після переведення його на Neocate він був відлучений від ПХ через 6 місяців. Пацієнт 2 потребував кількох хірургічних втручань через НЕК. Довжина тонкої кишки — 40 см, товста кишка непошкоджена. Отримував ПХ, перебуваючи на напівелементній суміші. Після введення Neocate ПХ було припинене протягом 3 місяців. У наступних 2 пацієнтів Neocate вводилась як початкове ЕХ після резекції кишечника після антенатального завороту кишки. У пацієнта 3 була тонка кишка 20 см та інтактна товста кишка. Від ПХ відлучили через 2 місяці. У пацієнта 4 була тонка кишка 9 см та інтактна товста кишка. Від ПХ відлучили через 13 місяців. У всіх пацієнтів ілеоцекальний клапан був збережений. Порівняно з останніми даними літератури, період відлучення від ПХ цих 4 пацієнтів був значно коротшим. Причиною цього може бути амінокислотна суміш з протиалергічними властивостями.

Нуо-Jeong Jang та співавт. [51] досліджували рівні фекального кальпротектину (ФК) у недоношених дітей зі зниженою толерантністю до ЕХ і без неї та порівнювали рівні ФК залежно від типу вигодовування. 67 недоношених дітей, які перебували на повному ентеральному вигодовуванні, класифікували на дві групи: групу зі зниженою толерантністю до ЕХ (29 немовлят) та контрольну групу (31 дитина). Було виключено сім немовлят з некротичним ентероколітом, сепсисом і перинатальною асфіксією. Якщо грудне молоко або суміші для недоношених не переносилися немовлятами зі зниженою толерантністю до ЕХ, тимчасово призначали суміш на основі амінокислот. Як тільки толерантність покращувалась, ААФ припиняли, а ГВ або використання суміші для недоношених відновлювали. Досліджували рівні ФК відповідно до типу вигодовування. Згідно з отриманими результатами, значні відмінності були виявлені у терміні гестації, масі при народженні, віці, коли було досягнуто повноцінне ЕХ, та перебуванні в лікарні між групою зі зниженою толерантністю до ЕХ та контрольною групою ($p < 0,05$). Рівні ФК у першій групі були значно вищими, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Рівні ФК у немовлят зі зниженою толерантністю до ЕХ, які отримували ААФ, були значно нижчими, ніж у немовлят, які були на ГВ або отримували суміш для недоношених ($p < 0,05$), що свідчить про зменшення запалення в кишечнику. Швидкість росту (g/d) та z-показники відрізнялись між групами несуттєво ($p > 0,05$).

Згідно з чинним протоколом від 2021 року щодо ентерального харчування недоношених немовлят [52],

є рекомендація щодо потреби використання амінокислотних сумішей у нестандартних випадках тривало зниженої толерантності до ЕХ. Амінокислотна суміш не має алергенних властивостей, оскільки містить 100 % вільних замісних і незамінних амінокислот. До її складу також входять жири, які легко засвоюються, вуглеводи, вітаміни та мінерали. У суміші немає білків коров'ячого молока, глютену, лактози, фруктози, сахарози. Вона є лікувальним продуктом харчування з доведеною ефективністю в терапії тяжких форм алергії у немовлят.

Отже, амінокислотні суміші мають багаторічний досвід застосування при різних патологіях. І хоча в основному їх призначення допомагає вирішити питання щодо діагностики та лікування алергії на БКМ, не слід забувати і про інші аспекти їх застосування в педіатричній практиці.

Конфлікт інтересів. Стаття опублікована за підтримки компанії Nutricia.

Список літератури

1. Levin M.E., Blackhurst D.M., Kirstein F. [et al.]. Residual allergenicity of amino acid-based and extensively hydrolysed cow's milk formulas. *SAMJ.* 2017. Vol. 107. <http://dx.doi.org/10.7196/samj.2017.v107i9.12137>.
2. World Health Organisation: Global surveillance, prevention, and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. 2007. <http://www.who.int/gard/publications/GARD%20Book%202007.pdf>.
3. Fiocchi A., Brozek J., Schunemann H. [et al.]. World Allergy organization (WAO) diagnosis and rationale for action against Cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *World Allergy Organ. J.* 2010. Vol. 3 (4). P. 57-161. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181defeb9.
4. Venter C., Pereira B., Voigt K. [et al.]. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy.* 2008. Vol. 63 (3). P. 354-359.
5. Rona R.J., Keil T., Summers C. [et al.]. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. 120 (3). 638-646. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.026.
6. Levin M.E., Gray C.L., Goddard E. [et al.], for the South African Food Allergy Working Group (SAFAWG). South African food allergy consensus document. *S. Afr. Med. J.* 2015. Vol. 105(1). P. 62-65.
7. Abrams E.M., Kim H., Gerds, J., Protudjer J.L.P. Milk allergy most burdensome in multi-food allergic children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020. Vol. 31. P. 827-834.
8. Meyer R., Godwin H., Dziubak R. [et al.]. The impact on quality of life on families of children on an elimination diet for Non-immunoglobulin E mediated gastrointestinal food allergies. *World Allergy Organ. J.* 2017. Vol. 10. P. 8.
9. Schoemaker A.A., Sprickelman A.B., Grimshaw K.E. [et al.]. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children — EuroPrevall birth cohort. *Allergy.* 2015. Vol. 70. P. 963-972.
10. Luyt D., Ball H., Makwana N. [et al.]. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin. Exp. Allergy.* 2014. Vol. 44. P. 642-672.
11. Koletzko S., Niggemann B., Arato A. [et al.]. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: Espghan gi committee practical guidelines. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. Vol. 55. P. 221-229.

12. Meyer R., Groetch M., Venter C. When Should Infants with Cow's Milk Protein Allergy Use an Amino Acid Formula? A Practical Guide. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018. Vol. 6. P. 383-399.
13. <https://neocatevillage.com.au/info/cows-milk-allergy/what-are-the-types-of-infant-formula/>
14. Burks W., Jones S.M., Berseth C.L. [et al.]. Hypoallergenicity and effects on growth and tolerance of a new amino acid-based formula with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J. Pediatr.* 2008. Vol. 153. P. 266-271.
15. Hoffman K.M., Sampson H.A. Serum specific-IgE antibodies to peptides detected in a casein hydrolysate formula. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1997. Vol. 8. P. 185-189.
16. De Boissieu D., Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula. *J. Pediatr.* 2002. Vol. 141. P. 271-273.
17. Isolauri E., Sutas Y., Makinen-Kiljunen S. [et al.]. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J. Pediatr.* 1995. Vol. 127. P. 550-557.
18. Nowak-Węgrzyn A., Czerkies L.A., Collins B. [et al.]. Evaluation of hypoallergenicity of a new, amino acid-based formula. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2015. Vol. 54. P. 264-272.
19. Hill D.J., Murch S.H., Rafferty K. et al. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin. Exp. Allergy*. 2007. Vol. 37. P. 808-822.
20. Arvola T., Moilanen E., Vuento R. [et al.]. Weaning to hypoallergenic formula improves gut barrier function in breast-fed infants with atopic eczema. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004. Vol. 38. P. 92-96.
21. Vanderhoof J., Moore N., de Boissieu D. Evaluation of an Amino Acid-Based Formula in Infants Not Responding to Extensively Hydrolyzed Protein Formula. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016. Vol. 63(5). P. 531-533.
22. Niggemann B., Binder C., Dupont C. [et al.]. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2001. Vol. 12. P. 78-82.
23. Dupont C., Kalach N., Soulaïnes P. [et al.]. Safety of a new amino acid formula in infants allergic to cow's milk and intolerant to hydrolysates. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015. Vol. 61. P. 456-463.
24. Sicherer S.H., Noone S.A., Koerner C.B. [et al.]. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. *J. Pediatr.* 2001. Vol. 138. P. 688-693.
25. Dupont C., Kalach N., Soulaïnes P. [et al.]. A thickened amino-acid formula in infants with cow's milk allergy failing to respond to protein hydrolysate formulas: a randomized double-blind trial. *Paediatr Drugs*. 2014. Vol. 16. P. 513-522.
26. Von Berg A., Koletzko S., Grubl A. [et al.]. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German infant nutritional intervention study, a randomized double-blind trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 111 (3). P. 533-534. doi: 10.1067/mai.2003.101.
27. National Institute for Health and Clinical Excellence: Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. London, 2011. <http://www.nice.org.uk/CG116>. 2011.
28. Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W. [et al.]. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J. Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 126. P. S1-S58.
29. Allen K.J., Davidson G.P., Day A.S. [et al.]. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. *J. Paediatr. Child Health*. 2009. Vol. 45 (9). P. 481-486. doi: 10.1111/j.1440-1754.2009.01546.x.
30. Bhatia J., Greer F. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics*. 2008. Vol. 121 (5). P. 1062-1068. doi: 10.1542/peds.2008-0564.
31. Vandenplas Y., Koletzko S., Isolauri E. [et al.]. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch. Dis. Child*. 2007. Vol. 92 (10). P. 902-908. doi: 10.1136/adc.2006.110999.
32. Venter C., Brown T., Shah N. [et al.]. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy — a UK primary care practical guide. *Clinical and Translational Allergy*. 2013. Vol. 3. <https://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2045-7022-3-23>
33. Barrera E.L., Ramirez-Farias C., Marriag B.J. Nutritional Management of Cow's Milk Allergy in Infants: A Comparison of DRACMA, ESPGHAN, and AAP Guidelines. *The Open Nutrition Journal*. 2021. Vol. 15. <https://benthamopen.com/FULLTEXT/TONUTRJ-15-1>
34. Jones H.E. Amino Acid-based Formula affects the gastrointestinal cytokine milieu of children with non-IgE mediated Cow's Milk Allergy. *FAAM*. 2014.
35. Warner B.W., Vanderhoof J.A., Reyes J.D. What's new in the management of short gut syndrome in children. *JACS*. 2000. Vol. 190 (6). P. 725-736.
36. Wessel J.J. Short bowel syndrome. In: Groh-Wargo S., Thompson M., Hovasi-Cox J. (ed.). *Nutritional Care of High Risk Newborns*. Chicago, IL. Precept Press, 2000. P. 469-487.
37. Vanderhoof J.A. Short bowel syndrome. In: Walker W.A., Watkins J.B. (ed.). *Nutrition in Pediatrics: Basic Science and Clinical Applications*. Hamilton. B.C. Decker Inc., 1997. P. 609-618.
38. Serrano M.S., Schmidt-Sommerfeld E. Nutrition support of infants with short bowel syndrome. *Nutrition*. 2002. Vol. 18 (11-12). P. 966-970.
39. Johnson M.D. Management of short bowel syndrome — A review. *Support Line*. 2000. Vol. 22 (6). P. 11-23.
40. Price P.T. Necrotizing enterocolitis. In: Groh-Wargo S., Thompson M., Hovasi-Cox J. (ed.). *Nutritional Care of High Risk Newborns*. Chicago, IL. Precept Press, 2000. P. 425-438.
41. DiBaise J.K., Young R.J., Vanderhoof J.A. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 2. *American Journal of Gastroenterology*. 2004. Vol. 99 (9). P. 1823-1832.
42. Gupte G.L., Beath S.V., Kelly D.A. [et al.]. Current issues in the management of intestinal failure. *Archives of Disease in Childhood*. 2006. Vol. 91(3). P. 259-264.
43. Playford R.J., Macdonald C.E., Johnson W.S. Colostrum and milk-derived peptide growth factors for the treatment of gastrointestinal disorders. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000. Vol. 72 (1). P. 5-14.
44. De Greef E., Mahler T., Janssen A. [et al.]. The Influence of Neocate in Paediatric Short Bowel Syndrome on PN Weaning. *J. Nutr. Metab.* 2010. 2010. 297575. doi: 10.1155/2010/297575.
45. Buchman A.L. The clinical management of short bowel syndrome: steps to avoid parenteral nutrition. *Nutrition*. 1997. Vol. 13. P. 907-913.
46. Rubin D.C., Levin M.S. *Mechanisms of intestinal adaptation*. Elsevier. 2016. Vol. 30. P. 237-248.
47. Chan M.F., Klein S. Short bowel syndrome. In: Rombeau J.L., Rolandoeli R.H., Kersy R. (ed.). *Clinical Nutrition and Enteral Tube Feeding*. Philadelphia, PA. WB Saunders Co, 1996. P. 575-587.

48. Vanderhoof J.A., Grandjean C.J., Kaufman S.S. [et al.]. Effect of high percentage medium-chain triglyceride diet on mucosal adaptation following massive bowel resection in rats. *JPEN*. 1984. Vol. 8. P. 685-689.

49. Vanderhoof J.A., Blackwood D.A., Mohammadpour H., Park J.H. Effect of dietary menhaden oil on normal growth and development and on ameliorating mucosal injury in the rat. *AJCN*. 1991. Vol. 54 (2). P. 346-350.

50. Bines J., Francis D., Hill D. Reducing parenteral requirement in children with short bowel syndrome: impact of an amino acid-based complete infant formula. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1998. Vol. 26 (2). P. 123-128. doi: 10.1097/00005176-199802000-00001.

51. Hyo-Jeong Jang, Jae Hyun Park, Chun Soo Kim [et al.]. Amino Acid-Based Formula in Premature Infants with Feeding Intolerance: Comparison of Fecal Calprotectin Level. *Pediatr Gastroenterol Hepatol. Nutr.* 2018. Vol. 21 (3). P. 189-195.

52. Наказ МОЗ України від 05.05.2021 № 870 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят».

Отримано/Received 01.09.2021

Рецензовано/Revised 10.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.09.2021 ■

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>

M. Horodylovska, MD, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4962-3455>

Conflicts of interests. The article was published for the support of the Nutricia company.

S.L. Nyankovsky, O.S. Nyankovska, M.S. Yatsula, M.I. Horodylovska

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Current experience in the use of amino acid-based formula in children

Abstract. Amino acid-based formulas (AAFs) are similar to most other infant kinds of milk except for one important difference. Instead of containing whole or broken down cow's milk protein, they contain amino acids. These individual amino acids are so small that they are not recognised by the immune system as allergens and do not provoke any allergic reaction in children with cow's milk allergy. In recent studies, AAFs were well tolerated and supported growth in otherwise healthy infants without cow's milk protein allergy, and in those with cow's milk protein allergy. Short bowel syndrome, a disorder characterized by diarrhea, malabsorption, fluid and electrolyte disturbances, and eventually malnutrition, is usually caused by massive intestinal resection. Even though

the causes of short bowel syndrome are diverse, the management has identical pillars: parenteral nutrition and early enteral nutrition. Enteral nutrition remains an important and controllable factor. The direct trophic effect of nutrients and stimulation of gastrointestinal secretions and hormonal factors enhances intestinal adaptation. AAFs promote rapid weaning of parenteral nutrition after the introduction of an elemental formula. Besides, studies show that they reduce intestinal inflammation (the level of fecal calprotectin).

Keywords: cow's milk protein; allergy to cow's milk protein; food allergy; short bowel syndrome; malabsorption; amino acid-based formula



УНІКАЛЬНЕ РІШЕННЯ* ПРИ МАЛЬАБСОРБЦІЇ І ХАРЧОВІЙ АЛЕРГІЇ БУДЬ-ЯКОЇ ТЯЖКОСТІ



Від
народження
0+



**Елімінація при підозрі
на алергію до білків
коров'ячого молока**



**Прояви алергії
на глибокі
гідролізати^{1,3}**



**Тяжкі гастро-
інтестинальні
симптоми¹⁻⁴**



**Затримка
росту^{2,3,5}**



**Полівалентна
харчова алергія^{1,5}**



**Тяжка
екзема^{1-3,5}**



**Прояви алергії
на грудному
вигодовуванні^{1-3,5}**



Анафілаксія^{3,4}

* Станом на 01 вересня 2021 р. не має аналогів на ринку України для вигодовування дітей від народження. Безумовна перевага надається грудному вигодовуванню. Матеріал призначений для медичних працівників. Наведено стани, за яких може бути рекомендовано суміш.
Юридична адреса ТОВ з іноземними інвестиціями «Нутриція Україна»: Україна, 04080, м. Київ, вул. Вікентія Хвойки, 18/14, корп. 2.
① Koletzko S., Niggemann B., Arato A. [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2012. – Vol. 55 (2). – P. 221-229.
② Venter C., Brown T., Shah N. [et al.] // Clinical and Translational Allergy. – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 23. ③ Ludman S., Shah N., Fox A.T. // BMJ. – 2013. – P. 347-355. ④ Fiocchi A., Brozek J., Schünemann H. [et al.] // WAO Journal. – 2010. – Vol. 3 (4). – P. 57-161. ⑤ Hill D.J., Murch S.H., Rafferty K. [et al.] // Clinical and Experimental Allergy. – 2007. – Vol. 37 (6). – P. 808-822.



ВИ ПІКЛУЄТЕСЯ ПРО МАЛЕНЬКИХ ПАЦІЄНТІВ. МИ ДОЛАЄМО ЖАР ТА БІЛЬ.

НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ ФОРТЕ*

- ✓ Тривала антипіретична дія та полегшення загального стану¹
- ✓ Периферійна протизапальна дія²
- ✓ Подвійна концентрація діючої речовини³:
 - Зручне застосування для дітей від 6 місяців
 - Економія з розрахунку на одну дозу

Не містить цукру, барвників
та натрію бензоату



БЕРЕМО БІЛЬ НА СЕБЕ

МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

*НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ ФОРТЕ, суспензія оральна з апельсиновим смаком, 200 мг/5 мл, Р.П. №UA/8233/01/02, Наказ МОЗ від 04.07.2017 №760 із змінами. 1. Hay D. et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. BMJ. 2008; 337. 2. Rainsford K.D. Ibuprofen Pharmacology, Therapeutics and Side Effects. 2012. 3. В порівнянні з НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ, суспензія оральна з апельсиновим смаком, 100 мг/5 мл: Р.П. №UA/8233/01/01, Наказ МОЗ №846 від 25.07.2017 із змінами. У випадку виникнення небажаних реакцій звертайтеся за телефоном: 0 800 300 338 або електронною адресою: contact_ua@rb.com. Дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні. Вартість дзвінків із мобільних телефонів визначається згідно з тарифами мобільного оператора. Дата випуску: 09.2021.



Клінічна безпека ібупрофену в педіатричній практиці

Резюме. У статті поданий огляд літератури щодо побічних ефектів і небажаних реакцій при застосуванні ібупрофену в дітей. Ібупрофен, згідно з міжнародними рекомендаціями, є рекомендованим жарознижуючим і знеболюючим засобом для використання в педіатрії. Препарат характеризується високим профілем ефективності та безпеки при лікуванні дітей з лихоманкою, болем легкої і помірної інтенсивності. Застосування ібупрофену в безрецептурних дозах має низьку ймовірність серйозних побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту і нирок. Побічні ефекти при застосуванні ібупрофену є тимчасовими і ліквідуються після відміни лікування. В статті зазначені обставини, при яких ризик розвитку побічних ефектів ібупрофену є більш високим. Використання ібупрофену протипоказано дітям із зневодненням, що пов'язано з ризиком гострого пошкодження нирок. Необхідна обережність у разі застосування засобу в дітей із позалікарняною пневмонією через ризик гнійних ускладнень. Ібупрофен не слід призначати хворим на вітряну віспу, щоб уникнути бактеріальних суперінфекцій. Препарат слід з обережністю призначати дітям із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, печінки, нирковою недостатністю, геморагічним синдромом, тим, хто отримує антикоагулянтну терапію. Дозволено використання ібупрофену дітям з бронхіальною астмою за винятком випадків, коли в особистому або сімейному анамнезі є аспірин-індукована астма. Під час лікування недоношених дітей або дітей з низькою масою тіла при народженні необхідно дотримуватися обережності при прийомі ібупрофену через зменшення маси нефронів і, отже, підвищений ризик пошкодження нирок. Ібупрофен не слід призначати пацієнтам, чутливим до даного препарату або до інших нестероїдних протизапальних засобів. Ібупрофен необхідно приймати в найменшій ефективній дозі та в найкоротші терміни — не більше 3 днів при лихоманці і 5 днів при болю.

Ключові слова: жарознижуючий препарат; знеболюючий ефект; протизапальна дія; ібупрофен; діти; педіатрична практика; огляд

Вступ

Ібупрофен — це нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП), що відпускається без рецепта з 1983 р. та доступний більш ніж у 80 країнах [1, 2]. Ібупрофен є найбільш поширеним НПЗП для лікування запалення, легкого і помірного болю, лихоманки в дитячому віці. Це єдиний НПЗП, схвалений для застосування в дітей віком ≥ 3 місяців. Кілька оглядів і метааналізів підтвердили високий рівень ефективності і профіль безпеки ібупрофену [3–6], особливо порівняно з іншими НПЗП [7, 8]. Завдяки високій ефективності й добрій переносимості ібупрофен все частіше використовується в педіатрії. Так, в США ібупрофен щорічно прийма-

ють 51 000 дітей і підлітків, що становить найбільшу категорію безрецептурних знеболюючих засобів у педіатричній віковій групі [9].

Одночасно з підвищенням споживання ібупрофену, часто без медичного контролю, відзначається збільшення числа передбачуваних побічних реакцій [10].

Метою даної статті є аналіз літератури щодо побічних ефектів і небажаних реакцій препарату при його застосуванні як жарознижуючого і аналгетичного засобу в дітей, визначення обставин, пов'язаних з більш високим ризиком розвитку побічних явищ, для безпечного і правильного використання ібупрофену.

Механізм дії ібупрофену і клінічна ефективність у педіатрії

Ібупрофен справляє знеболюючу, жарознижуючу, протизапальну дію, що значною мірою опосередковані зниженням синтезу простагландинів через пригнічення активності циклооксигенази (ЦОГ), хоча передбачаються й інші механізми дії [1]. Цікаво відзначити, що поряд із пригніченням ЦОГ додатковим механізмом, за допомогою якого ібупрофен забезпечує знеболювання, є покращений синтез ендоканабіноїдів [1]. Ібупрофен присутній у складі фармацевтичних та галенових препаратів у вигляді суміші енантіомера S(+), що фармакологічно активний як інгібітор ЦОГ, і енантіомера R(–), що є більш слабким інгібітором ЦОГ, але має додаткові протизапальні властивості [1]. R-енантіомер ібупрофену впливає на лейкоцити, що забезпечує його антилейкоцитарну дію [2]. Слід зазначити, що інгібує дія ібупрофену щодо обох ізоформ ЦОГ є конкурентною і оборотною. Це стосується не тільки терапевтичних властивостей ібупрофену, але і його побічних ефектів. Оборотноість інгібування дозволяє повністю відновити ферментативну активність при метаболізмі і виведенні ібупрофену. Це призводить до швидкого відновлення синтезу простагландинів, їх функцій в таких органах, як шлунок і нирки, що знижує потенційні побічні ефекти препарату [1]. Побічні ефекти, що викликаються ібупрофеном, зазвичай тимчасові [10].

На сьогодні ібупрофен, згідно з останніми міжнародними настановами, є рекомендованим жарознижуючим і знеболюючим засобом для використання в педіатрії разом із парацетамолом [11–13]. За даними огляду літератури, опублікованого в 2021 році, показано, що немає ніяких підстав для того, щоб парацетамол був єдиним жарознижуючим засобом або навіть жарознижуючим засобом першого вибору, оскільки жоден систематичний огляд або рандомізоване контрольоване дослідження, які порівнюють його з ібупрофеном, не показали кращого ефекту або профілю безпеки [13]. 15 із 30 рандомізованих контрольованих досліджень, що порівнюють парацетамол та ібупрофен, дійшли висновку, що ібупрофен перевершує за ефективністю парацетамол, в той час як інші дослідження не виявили суттєвої різниці ні в ефективності, ні в профілях безпеки препаратів [10]. Це ставить питання про те, чи слід віднести парацетамол до препаратів другої лінії в терапії лихоманки [5, 14], оскільки, хоча профілі безпеки обох препаратів еквівалентні в терапевтичних дозах, токсичний рівень парацетамолу досягається набагато швидше, ніж при застосуванні навіть супратерапевтичних доз ібупрофену [15, 16].

Слід зазначити, що, незважаючи на високий рівень доказів того, що комбінування або чергування парацетамолу й ібупрофену не дає додаткових переваг у контролі температури і пов'язано з більш високим ризиком застосування супратерапевтичних доз [17–19], частота чергування жарознижуючих засобів у медичній практиці становить 67 % [20]. Крім того, відомо, що батьки неправильно застосовують жарознижуючі засоби майже в 50 % випадків, а 15 % із них використовують надтерапевтичні дози [21, 22].

Ібупрофен є препаратом першого вибору для полегшення легкого та помірного болю в дітей. Ібупрофен забезпечує краще знеболювання з меншою частотою побічних ефектів у дітей з травмами опорно-рухового апарату порівняно з іншими анальгетиками [3, 23–25], а також при гострому зубному болі [26].

Побічні ефекти ібупрофену в дитячому віці

Відносна безпека ібупрофену підтверджена великомасштабними контрольованими дослідженнями [2]. Більшість побічних ефектів ібупрофену, як і всіх НПЗП, викликані пригніченням синтезу простагландинів у таких органах, як шлунок і нирки. Існують два основних механізми пошкодження шлунково-кишкового тракту через НПЗП: місцевий ефект, пов'язаний зі зміною слизового бар'єра, і системний ефект, пов'язаний із пригніченням ЦОГ і подальшим зниженням синтезу простагландинів. Як відомо, простагландини відіграють важливу роль у захисті слизової оболонки шлунка від пошкоджень, пов'язаних з соляною кислотою, шляхом пригнічення її продукції в парієтальних клітинах шлунка і збільшення продукції захисного слизу епітеліальними клітинами, що вистилають шлунок. Нестероїдні протизапальні препарати можуть викликати пошкодження як епітелію, так і мікросудин травного тракту. Вважається, що пошкодження ендотеліальних клітин кровоносних судин є наслідком вивільнення вільних радикалів, окиснення білків і пригнічення вироблення оксиду азоту та простагландинів. Дані явища клінічно проявляються шлунково-кишковою кровотечею, виразковою хворобою й ерозивним гастритом [27].

Ібупрофен має відносно низьку токсичність для шлунково-кишкового тракту, що пов'язано з його обмеженою здатністю пригнічувати ЦОГ-1 і, отже, синтез простагландинів, а також із його фізико-хімічними властивостями і коротким періодом напіввиведення R-енантіомера з плазми [2].

Епідеміологічні і контрольовані клінічні дослідження показали, що ібупрофен відноситься до числа НПЗП з найменшим ризиком тяжких небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту [1]. Добре відомо, що пацієнти будь-якого віку відмічають такі неспецифічні прояви, як диспепсія, печія і нудота [28].

Шлунково-кишкові небажані явища при використанні ібупрофену в дитячому віці рідкісні і включають ураження як верхніх, так і нижніх відділів травного тракту [10]. Хоча досліджень впливу НПЗП на шлунково-кишковий тракт у дітей менше, ніж у дорослих, існують докази щодо цього питання в дітей. Bianciotto et al. [29] оцінили ризики ускладнень з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням різних препаратів (НПЗП, пероральні стероїди й антибіотики) в дитячому віці. Встановлений ризик (ВР) шлунково-кишкової кровотечі, пов'язаний з ібупрофеном, становив 3,7; 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,5–5,9. Grimaldi-Bensouda et al. показали, що кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту є рідкісним явищем у дитячому віці; проте в од-

ній третині випадків це може бути пов'язано із впливом НПЗП, що використовуються в анальгетичних або жарознижуючих дозах [30]. S. Cardile et al. в дослідженні також виявили ідентичні дані, що стосуються причини шлунково-кишкової кровотечі в дітей. Показано, що за даними ендоскопії в дітей, які отримували НПЗП, виявлено ураження шлунка (62 %), дванадцятипалої кишки (33 %) і стравоходу (15 %), гастрит, асоційований з *H. pylori* (19,6 %) [31].

Слід зазначити, що ібупрофен є безпечним для більшості дітей [3]. Зв'язок між шлунково-кишковою кровотечею і застосуванням ібупрофену в дітей встановлений при збільшенні тривалості, дози препарату та його комбінації з саліцилатами [32]. Також доведено, що ризик шлунково-кишкової кровотечі, викликаної ібупрофеном, є більш високим у пацієнтів, які одночасно приймають кілька типів НПЗП (через синергетичний ефект) і антиагреганти/антикоагулянти. Іншими сприятливими факторами є наявність в анамнезі виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі, інфекції *Helicobacter pylori*, хронічних запальних захворювань кишечника [33].

Ускладнення з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту є добре відомими проблемами, в той час як менш поширені, але потенційно більш серйозні ускладнення нижніх відділів шлунково-кишкового тракту часто не беруться до уваги лікарями. Як відомо, в пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника активність процесу корелює з експресією ЦОГ, рівнем простагландинів, оскільки останні відіграють захисну роль і беруть участь у відновленні тканин. Отже, НПЗП протипоказані при хронічних запальних захворюваннях кишечника, оскільки вони можуть бути супутніми причинами загострень захворювання і таких ускладнень, як підвищена кишкова проникність, перфорація, виразки і стриктури шлунково-кишкового тракту [34].

Протягом багатьох років існувала стурбованість щодо ризиків серйозних побічних ефектів з боку нирок, пов'язаних із застосуванням НПЗП у дітей, через здатність цих препаратів знижувати синтез простагландинів у даному органі [1]. При еуволевмічних станах простагландини справляють незначний вплив на ниркову гемодинаміку, але у випадках гіповолемії підвищена регуляція реніна-ангіотензинової і катехоламініергічної систем викликає системну і ниркову вазоконстрикцію, що призводить до вироблення ниркових простагландинів для підтримки ниркової перфузії і клубочкової фільтрації. У випадках зневоднення застосування НПЗП, у тому числі ібупрофену, пригнічує захисну дію простагландинів щодо ниркової перфузії і клубочкової фільтрації. Діти з лихоманкою, діареєю, блюванням схильні до підвищеного ризику зневоднення і розвитку гострого пошкодження нирок при застосуванні ібупрофену [10, 35–37].

Необхідно дотримуватися обережності при застосуванні ібупрофену у дітей із захворюваннями нирок і тим, хто приймає потенційно нефротоксичні препарати. Обережне застосування НПЗП є особливо важливим для дітей, які народились недоношеними або з низькою масою тіла при народженні, оскільки в них

менше нефронів, отже, вони мають більш високий ризик гострого пошкодження нирок [38].

Слід зазначити, що в літературі описані випадки розвитку тимчасового гострого пошкодження нирок у дітей після терапевтичних доз ібупрофену [35, 39], особливо у віці до 6 місяців [40]. Інший побічний ефект ібупрофену — розвиток інтерстиціального нефриту, описаний у поодиноких випадках у хворих, які приймали більше одного виду НПЗП [10]. Хронічне вживання НПЗП є сильним фактором ризику розвитку хронічної хвороби нирок [41].

Слід приділити увагу ризику (хоча й невеликому) гепатотоксичності ібупрофену в дітей. Клінічні дослідження не виявили значних побічних ефектів з боку печінки в дітей [10]. Поодинокі описи в літературі пов'язані з розвитком холестатичного гепатиту, що завершився без клінічних наслідків [10]. Пошкодження печінки, викликане ібупрофеном, пояснюють передозуванням препарату [42].

У дітей, які приймають ібупрофен, слід враховувати можливість IgE-опосередкованих або клітинно-опосередкованих алергічних реакцій, включаючи синдром Стивенса — Джонсона [10].

Фармакокінетичні властивості (короткий період напіввиведення з плазми) та особливо метаболічні ефекти ібупрофену сприяють його низькому токсичному потенціалу [1]. Слід взяти до уваги, що підвищений ризик таких серйозних ускладнень, як метаболічний ацидоз, тяжке порушення функції печінки або нирок, апное, судоми, кома і, в окремих випадках, смерть, пов'язані тільки з прийомом токсичної дози ібупрофену > 400 мг/кг через суїцидальні нахили [25, 43].

Побічні ефекти застосування ібупрофену в деяких клінічних ситуаціях

Вітряна віспа

Одним із ускладнень вітряної віспи є шкірні суперінфекції, в основному викликані гемолітичним стрептококом групи A (GAS), що також відповідають за некротичний фасцит із вторинним некрозом підшкірної клітковини. Ризик таких ускладнень був проаналізований в різних клінічних дослідженнях у дітей, які приймали НПЗП. Mikaeloff et al. провели епідеміологічне дослідження типу «випадок — контроль» на когорті з 140 111 дітей з вітряною віспою, щоб визначитися, чи можуть НПЗП підвищувати ризик серйозних шкірних ускладнень [44]. Встановлено, що серед цих 386 дітей з ускладненнями НПЗП отримували 3,11 % (ВР = 4,9; 95% ДІ 2,1–11,4), причому ібупрофен був найбільш часто використовуваним засобом (85 %).

Через підвищений ризик суперінфекцій шкіри і підшкірної клітковини у разі застосування ібупрофену дітям з вітряною віспою низка авторів вважають за доцільне дотримуватися обережності [44, 45], інші не рекомендують його призначення [10, 46–48].

Пневмонія

Незважаючи на відсутність добре проведених клінічних досліджень, є повідомлення, що визначили

зв'язок догоспітального використання ібупрофену зі збільшенням ризику ускладненої позалікарняної пневмонії в дітей. Так, François et al. досліджували 767 дітей, госпіталізованих з приводу пневмонії, серед яких у 90 пацієнтів були діагностовані такі ускладнення, як емпієма плеври та/або абсцеси легень [49]. Багатофакторний аналіз даних показав, що ібупрофен був єдиним препаратом перед госпіталізацією, який незалежно корелював з такими ускладненнями. Однак автори рекомендували з обережністю інтерпретувати дану інформацію, оскільки в усіх випадках не було впевненості, чи передувало введення НПЗП розвитку ускладнення [49]. Інші дослідники також підтвердили ризик розвитку плевральних ускладнень у 160 дітей з позалікарняною пневмонією і встановили, що застосування ібупрофену перед госпіталізацією було пов'язано з більш високим ризиком розвитку емпієми плеври [50].

Р. Meganathan et al. при багатовимірному регресійному логістичному аналізі визначили, що ібупрофен є незалежним чинником ризику розвитку плевральних ускладнень у дітей із позалікарняною пневмонією (ВР = 6,8; 95% ДІ 1,07–43,6) [51]. К. Krenke et al. продемонстрували, що більш висока кумулятивна доза ібупрофену до госпіталізації була пов'язана з підвищенням в 2,5 рази ризику ускладненої пневмонії [52]. Крім того, встановлена кумулятивна доза ібупрофену (вище від 78 мг/кг), що асоціюється з ризиком плевральних або легеневих ускладнень (ВР = 2,54; 95% ДІ 1,31–4,94; $p = 0,008$).

Вплив прийому НПЗП при бактеріальних інфекціях залишається спірним [53]. Більшість досліджень, проведених в педіатрії методом «випадок — контроль», мають різні методологічні недоліки, що полягають у тому, що неможливо визначити, передував вплив ібупрофену виникненню ускладнення чи ні. Так, НПЗП могли бути призначені через такі симптоми, як біль у грудній клітці, лихоманка, що були вже проявом гнійного ускладнення пневмонії.

Точний механізм того, як НПЗП можуть впливати на патогенез гнійних ускладнень інфекційних захворювань, досі незрозумілий. Було припущено, що НПЗП здатні маскувати ознаки та симптоми бактеріальної інфекції, затримуючи тим самим відповідне лікування [48]. Крім цього, НПЗП можуть також знижувати запальну відповідь, створюючи тим самим більш сприятливі умови для бактерій [48].

Таким чином, лікарі повинні знати про підвищений ризик гнійних ускладнень у разі пневмонії в дітей при застосуванні ібупрофену і, можливо, уникати призначення препарату дітям з лихоманкою та підозрою на інфекцію нижніх дихальних шляхів [48].

Бронхіальна астма

Прийом ібупрофену може викликати бронхоспазм і загострення захворювання в дітей з аспіриновою астмою [1, 54]. У рандомізованому контрольованому подвійному сліпому дослідженні за участю 100 дітей (середній вік — 11 років) тільки два пацієнти відповідали критеріям астми, чутливої до ібупрофену, що призвело до поширеності 2 % [55].

В кількох оглядах літератури встановлено, що використання ібупрофену є значною мірою безпечним у дітей з бронхіальною астмою [56–58]. Крім того, в одному дослідженні показано, що ібупрофен може справляти захисну й терапевтичну дію в дітей з бронхіальною астмою та фебрильною температурою [59]. Проте потрібна обережність при застосуванні засобу в дітей, які страждають від астми [10].

Встановлено, що основні побічні ефекти ібупрофену в більшості випадків є помірними, тимчасовими і часто пов'язані з помилками в дозуванні і тривалості лікування [60]. У 2019 році Французьке національне агентство з безпеки лікарських засобів і товарів медичного призначення випустило практичні рекомендації щодо застосування НПЗП, в яких пропонують обмежити їх споживання мінімальною ефективною дозою і найкоротшою тривалістю. Зокрема, лікування слід продовжувати не більше 3 днів при лихоманці і 5 днів при болю та припинити при зникненні симптомів. Крім цього, не рекомендовано приймати більше одного типу НПЗП [61].

Висновки

1. Ібупрофен справляє знеболювальну, жарознижувальну і протизапальну дію, характеризується високим профілем ефективності та безпеки при лікуванні дітей з лихоманкою, боєм легкої та помірної інтенсивності.
2. Ібупрофен слід застосовувати в мінімальній ефективній дозі і в найкоротші терміни — не більше 3 днів при лихоманці і 5 днів при болю. Не рекомендується приймати більше одного препарату з групи нестероїдних протизапальних засобів.
3. Ібупрофен в безрецептурних дозах має низьку ймовірність серйозних побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту і нирок.
4. Побічні ефекти і небажані явища при застосуванні ібупрофену є тимчасовими і ліквідуються при відміні лікування.
5. Використання ібупрофену протипоказано дітям із зневодненням, що пов'язано з ризиком гострого пошкодження нирок.
6. Ібупрофен не слід призначати хворим на вітряну віспу, щоб уникнути ризику бактеріальних суперінфекцій.
7. Необхідна обережність при застосуванні ібупрофену дітям з позалікарняною пневмонією через ризик гнійних ускладнень.
8. Дозволено використання ібупрофену в дітей із бронхіальною астмою за винятком випадків, коли в особистому або сімейному анамнезі є аспірин-індукована астма.
9. При лікуванні недоношених дітей або дітей з низькою масою тіла при народженні необхідно дотримуватися обережності при прийомі ібупрофену через зменшення в них маси нефронів і, отже, підвищений ризик пошкодження нирок.
10. Ібупрофен слід з обережністю призначати дітям з високим ризиком побічних ефектів, в тому числі з захворюваннями шлунково-кишкового тракту, печінки, нирковою недостатністю, геморагічним синдромом, антикоагулянтною терапією.

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

Список літератури

1. Rainsford K.D. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. In: *flamtopharmacology*. 2009 Dec. 17(6). 275-342. doi: 10.1007/s10787-009-0016-x.
2. Rainsford K.D. Ibuprofen: from invention to an OTC therapeutic mainstay. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2013 Jan. (178). 9-20. doi: 10.1111/ijcp.12055.
3. Southey E.R., Soares-Weiser K., Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. 25. 2207-2222. doi: 10.1185/03007990903116255.
4. Pierce C.A., Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann. Pharmacother.* 2010. 44. 489-506. doi: 10.1345/aph.1M332.
5. Perrott D.A., Piira T., Goodenough B., Champion G.D. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2004. 158. 521-526. doi: 10.1001/archpedi.158.6.521.
6. Ziesenitz V.C., Zutter A., Erb T.O., van den Anker J.N. Efficacy and Safety of Ibuprofen in Infants Aged Between 3 and 6 Months. *Paediatr. Drugs.* 2017 Aug. 19(4). 277-290. doi: 10.1007/s40272-017-0235-3.
7. Litalien C., Jacqz-Aigrain E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol. *Paediatr. Drugs.* 2001. 3. 817-858. doi: 10.2165/00128072-200103110-00004.
8. Autret-Leca E., Bensouda-Grimaldi L., Maurage C., Jonville-Bera A.P. Upper gastrointestinal complications associated with NSAIDs in children. *Therapie.* 2007 Mar-Apr. 62(2). 173-6. doi: 10.2515/therapie:2007032.
9. Gummin D.D., Mowry J.B., Beuhler M.C. et al. 2019 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report. *Clin. Toxicol. (Phila).* 2020 Dec. 58(12). 1360-1541. doi: 10.1080/15563650.2020.1834219.
10. de Martino M., Chiarugi A., Boner A., Montini G., de'Angelis G.L. Working Towards an Appropriate Use of Ibuprofen in Children: An Evidence-Based Appraisal. *Drugs.* 2017. 77. 1295-1311. doi: 10.1007/s40265-017-0751-z.
11. NICE Guideline Updates Team (UK). Fever in under 5s: assessment and initial management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng143>.
12. Chiappini E., Venturini E., Remaschi G., et al. Italian Pediatric Society Panel for the Management of Fever in Children. 2016 Update of the Italian Pediatric Society Guidelines for Management of Fever in Children. *J. Pediatr.* 2017 Jan. 180. 177-183.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.043.
13. Green C., Krafft H., Guyatt G., Martin D. Symptomatic fever management in children: A systematic review of national and international guidelines. *PLoS One.* 2021 Jun 17. 16(6). e0245815. doi: 10.1371/journal.pone.0245815.
14. Hay A., Redmond N., Costelloe C. et al. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. *Health Technology Assessment.* 2009. 13. doi: 10.3310/hta13suppl3/03.
15. Nourjah P., Ahmad S.R., Karwoski C., Willy M. Estimates of acetaminophen (Paracetamol)-associated overdoses in the United States. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2006. 15. 398-405. doi: 10.1002/pds.119.
16. van den Anker J.N. Optimising the management of fever and pain in children. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2013. 26-32. doi: 10.1111/ijcp.12056.
17. Purssell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arch. Dis. Child.* 2011. 96. 1175-1179. doi: 10.1136/archdischild-2011-300424.
18. Pereira G.L., Dagostini J.M.C., Pizzol T. da S.D. Alternating antipyretics in the treatment of fever in children: a systematic review of randomized clinical trials. *J. Pediatr. (Rio J.).* 2012. 88. 289-296. doi: 10.2223/JPED.2204.
19. Trippella G., Ciarcia M., de Martino M., Chiappini E. Prescribing Controversies: An Updated Review and Meta-Analysis on Combined/Alternating Use of Ibuprofen and Paracetamol in Febrile Children. *Front. Pediatr.* 2019. 7. doi: 10.3389/fped.2019.00007.
20. Wright A.D., Liebelt E.L. Alternating antipyretics for fever reduction in children: an unfounded practice passed down to parents from pediatricians. *Clin. Pediatr. (Phila).* 2007. 46. 146-150. doi: 10.1177/0009922806293922.
21. Li S.F., Lacher B., Crain E.F. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatric Emergency Care.* 2000. 16. 394. doi: 10.1097/00006565-200012000-00003.
22. Mullan J., Burns P., Weston K., Crowther S., Dixon R., Mosen E. What do Australian & New Zealand caregivers know about children's ibuprofen? The results of an online survey? *BMC Pediatr.* 2018 Oct 15. 18(1). 327. doi: 10.1186/s12887-018-1297-2.
23. Jin J., Wang X., Wang J., Wan Z. Efficacy and safety of ibuprofen in children with musculoskeletal injuries: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2021 Jul 2. 100(26). e26516. doi: 10.1097/MD.00000000000026516.
24. Parri N., Lazzeri S. Efficacy of ibuprofen in musculoskeletal post-traumatic pain in children: A systematic review. *PLoS One.* 2020 Dec 3. 15(12). e0243314. doi: 10.1371/journal.pone.0243314.
25. Henretig F.M. Ibuprofen poisoning in children and adolescents. Up To Date. 2021. <https://www.uptodate.com/contents/ibuprofen-poisoning-in-children-and-adolescents>
26. Brain P., Leyva R., Doyle G., Kellstein D. Onset of analgesia and efficacy of ibuprofen sodium in postsurgical dental pain: a randomized, placebo-controlled study versus standard ibuprofen. *Clin. J. Pain.* 2015 May. 31(5). 444-50. doi: 10.1097/AJP.0000000000000142.
27. Adebayo D., Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgrad. Med. J.* 2006 Mar. 82(965). 186-91. doi: 10.1136/pgmj.2005.039586.
28. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013. 16(5). 821-47. doi: 10.18433/j3vw2f.
29. Bianciotto M., Chiappini E., Raffaldi I. et al. Italian Multi-center Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Drug use and upper gastrointestinal complications in children: a case-control study. *Arch. Dis. Child.* 2013 Mar. 98(3). 218-21. doi: 10.1136/archdischild-2012-302100.
30. Grimaldi-Bensouda L., Abenheim L., Michaud L. et al. Clinical features and risk factors for upper gastrointestinal bleeding in children: a case-crossover study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010 Aug. 66(8). 831-7. doi: 10.1007/s00228-010-0832-3.
31. Cardile S., Martinelli M., Barabino A. et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding

- in children. *World J. Gastroenterol.* 2016 Feb 7. 22(5). 1877-83. doi: 10.3748/wjg.v22.i5.1877.
32. Autret-Leca E. A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2003. 135. 9-12. PMID: 12723740.
33. Usta M., Urganci N. Upper Gastrointestinal Bleeding in Children: The Role of *Helicobacter pylori* Infection and Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Use. *West Indian Med. J.* 2015 Mar. 64(2). 113-6. doi: 10.7727/wimj.2014.130.
34. Lanas A., Ferrandez A. NSAIDs and the colon. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2009 Jan. 25(1). 44-9. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283157c4d.
35. Ulinski T., Guignon V., Dunan O., Bensman A. Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur. J. Pediatr.* 2004 Mar. 163(3). 148-50. doi: 10.1007/s00431-003-1392-7.
36. Wong W., Coward R.J., Morris M.C. Ibuprofen induced acute renal failure in an infant. *N. Z. Med. J.* 2001 Sep 28. 114(1140). 431. PMID: 11700753.
37. Leroy S., Mosca A., Landre-Peigne C., Cosson M.A., Pons G. Quel niveau de preuve de l'efficacité et de la sécurité de l'ibuprofène dans ses indications pédiatriques? [Ibuprofen in childhood: evidence-based review of efficacy and safety]. *Arch. Pediatr.* 2007 May. 14(5). 477-84. French. doi: 10.1016/j.arcped.2007.01.012.
38. Borysova T.P., Obolonska O.U. Influence of ibuprofen in closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus on the development of acute kidney injury in premature infants. *Medicni perspektivi.* 2021. 26(1). 156-162. doi.org/10.26641/2307-0404.2021.1.227960.
39. Misurac J.M., Knoderer C.A., Leiser J.D., Nailescu C., Wilson A.C., Andreoli S.P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. *J. Pediatr.* 2013 Jun. 162(6). 1153-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.069.
40. Balestracci A., Ezquer M., Elmo M.E. et al. Ibuprofen-associated acute kidney injury in dehydrated children with acute gastroenteritis. *Pediatr. Nephrol.* 2015. 30. 1873-1878. doi: 10.1007/s00467-015-3105-7.
41. Carmody J.B., Charlton J.R. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics.* 2013 Jun. 131(6). 1168-79. doi: 10.1542/peds.2013-0009.
42. Gui M.Z., Ni M., Yin X.D., Zhang T., Li Z.L. Ibuprofen induced Stevens-Johnson syndrome and liver injury in children: a case report. *Transl. Pediatr.* 2021 Jun. 10(6). 1737-1742. doi: 10.21037/tp-21-8.
43. Argentieri J., Morrone K., Pollack Y. Acetaminophen and Ibuprofen overdosage. *Pediatr. Rev.* 2012 Apr. 33(4). 188-9. doi: 10.1542/pir.33-4-188.
44. Mikaeloff Y., Kezouh A., Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008 Feb. 65(2). 203-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02997.x. Erratum in: *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010 Jun. 69(6). 722.
45. Durand L., Sachs P., Lemaitre C., et al. NSAIDs in paediatrics: caution with varicella! *Int. J. Clin. Pharm.* 2015 Dec. 37(6). 975-7. doi: 10.1007/s11096-015-0184-2.
46. Dubos F., Hue V., Grandbastien B., Catteau B., Martinot A. Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella: a possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Acta Derm. Venereol.* 2008. 88(1). 26-30. doi: 10.2340/00015555-0333.
47. Stone K., Tackley E., Weir S. BET 2: NSAIs and chickenpox. *Emerg. Med. J.* 2018 Jan. 35(1). 66-68. doi: 10.1136/emermed-2017-207366.2.
48. Quaglietta L., Martinelli M., Staiano A. Serious infectious events and ibuprofen administration in pediatrics: a narrative review in the era of COVID-19 pandemic. *Ital. J. Pediatr.* 2021 Jan 29. 47(1). 20. doi: 10.1186/s13052-021-00974-0.
49. François P., Desrumaux A., Cans C., Pin I., Pavese P., Labarère J. Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. *Acta Paediatr.* 2010 Jun. 99(6). 861-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01734.x.
50. Elemraïd M.A., Thomas M.F., Blain A.P. et al.; North East of England Pediatric Respiratory Infection Study Group Newcastle upon Tyne, UK. Risk factors for the development of pleural empyema in children. *Pediatr. Pulmonol.* 2015 Jul. 50(7). 721-6. doi: 10.1002/ppul.23041.
51. Meganatham M., Awasthi S. Predicting Complicated Parapneumonic Effusion in Community Acquired Pneumonia: Hospital Based Case-Control Study. *Indian. J. Pediatr.* 2019 Feb. 86(2). 140-147. doi: 10.1007/s12098-018-2769-y.
52. Krenke K., Krawiec M., Kraj G., Peradzynska J., Krauze A., Kulus M. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia. *Clin. Respir. J.* 2018 Jan. 12(1). 253-261. doi: 10.1111/crj.12524.
53. Varrassi G., Pergolizzi J.V., Dowling P., Paladini A. Ibuprofen Safety at the Golden Anniversary: Are all NSAIDs the Same? A Narrative Review. *Adv. Ther.* 2020 Jan. 37(1). 61-82. doi: 10.1007/s12325-019-01144-9.
54. Su Y.M., Huang C.S., Wan K.S. Short-term ibuprofen treatment and pulmonary function in children with asthma. *Indian. Pediatr.* 2015 Aug. 52(8). 691-3. doi: 10.1007/s13312-015-0698-7.
55. Debley J.S., Carter E.R., Gibson R.L., Rosenfeld M., Redding G.J. The prevalence of ibuprofen-sensitive asthma in children: a randomized controlled bronchoprovocation challenge study. *J. Pediatr.* 2005 Aug. 147(2). 233-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.03.055.
56. Kader A., Hildebrandt T., Powell C. How safe is ibuprofen in febrile asthmatic children? *Arch. Dis. Child.* 2004 Sep. 89(9). 885-6. doi: 10.1136/adc.2004.057877.
57. Body R., Potier K. Best evidence topic report. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of asthma in children. *Emerg. Med. J.* 2004 Nov. 21(6). 713-4. doi: 10.1136/emj.2004.019687.
58. Kauffman R.E., Lieh-Lai M. Ibuprofen and increased morbidity in children with asthma: fact or fiction? *Paediatr. Drugs.* 2004. 6(5). 267-72. doi: 10.2165/00148581-200406050-00001. Erratum in: *Paediatr. Drugs.* 2005. 7(1). 65.
59. Kanabar D., Dale S., Rawat M. A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *Clin. Ther.* 2007 Dec. 29(12). 2716-23. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.12.021.
60. Martinelli M., Quaglietta L., Banderali G., Ferrara P., Romano C., Staiano A. Prescribing patterns, indications and adverse events of ibuprofen in children: results from a national survey among Italian pediatricians. *Ital. J. Pediatr.* 2021 Apr 21. 47(1). 98. doi: 10.1186/s13052-021-01047-y.
61. Taylor N. France's ANSM warns about NSAIDs following safety review. *Regulatory Affairs Professionals. EU Regulatory Roundup Web site.* 2019. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/4/eu-regulatoryroundup-frances-an-sm-warns-about-n>. Accessed 4 Jun 2019.

Отримано/Received 30.08.2021

Рецензовано/Revised 10.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.09.2021 ■

Information about authors

Tamara Borysova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: toma.inform@gmail.com; 420@dsma.dp.ua; mob. phone: +38 (050) 4225709; <https://orcid.org/0000-0001-8347-4348>

Conflicts of interests. Author declares 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.P. Borysova

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Clinical safety of ibuprofen in pediatric practice

Abstract. The article presents a review of the literature on the side effects of ibuprofen in children. The international guidelines recommend ibuprofen as an antipyretic and analgesic drug in pediatrics. The drug is characterized by a high profile of efficacy and safety in the treatment of children with fever, mild to moderate pain. Ibuprofen in over-the-counter doses has a low probability of serious side effects from the gastrointestinal tract and kidneys. Side effects of ibuprofen are transient and resolve after discontinuation of treatment. Circumstances associated with a higher risk of adverse events are highlighted. The use of ibuprofen is contraindicated in children with dehydration, which is associated with a risk of acute kidney damage. Caution should be exercised when prescribing ibuprofen to children with community-acquired pneumonia due to the risk of purulent complications. Ibuprofen should not be prescribed to

patients with chickenpox to avoid bacterial superinfections. Ibuprofen should be used with caution in children with diseases of the gastrointestinal tract, liver, renal failure, hemorrhagic syndrome, anticoagulant therapy. Ibuprofen is allowed in children with bronchial asthma unless a personal or family history of aspirin-induced asthma. Caution should be exercised when treating premature infants or low birth weight infants due to the reduction in nephron mass and, therefore, the increased risk of renal damage. Ibuprofen should not be used in patients who are sensitive to this drug or other non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ibuprofen should be taken in the minimum effective dose and discontinued as soon as possible — no more than 3 days for fever and 5 days for pain.

Keywords: antipyretic drug; analgesic effect; anti-inflammatory action; ibuprofen; children; pediatric practice; review

КОМПЛЕКСНИЙ РОСЛИННИЙ ПРЕПАРАТ

АЛЛЕВА

150 мл

сироп

Від
3
років

Липа, Меліса, Ромашка,
Пасифлора, Хміль,
Плоди апельсинового
дерева, Лаванда



РОЗРОБЛЕНО СПЕЦІАЛЬНО
для ДІТЕЙ та дорослих



- Нормалізація функціонального стану ЦНС у дітей¹
- Покращення адаптації до емоційних, розумових та фізичних навантажень¹
- Можливість застосування з метою контролю проявів астенічного синдрому¹

¹ Височіна І.Л., Крамарчук В.В., Яшкіна Т.О. Поствірусний астенічний синдром у дітей: чи потрібна допомога? // Здоров'я дитини. – 2021. – Том 16, № 6.

АЛЛЕВА. Рекомендації щодо застосування. Як додаткове джерело біофлавоноїдів, глікозидів, дубильних речовин, каротину (провітаміну А) і аскорбінової кислоти (вітаміну С), сапонінів, флавоноїдів, а також ефірних олій і мікроелементів, білків, камеді, слизу, гіркот з метою нормалізації функціонального стану центральної нервової системи у дітей з невротоподібними станами (особливо у дітей молодшого та середнього шкільного віку), що супроводжуються руховим і психічним збудженням; з порушеннями сну (труднощі засинання, поверхневий сон); з нейроциркуляторною дистонією; з підвищеним внутрішньочерепним тиском. **Застереження щодо застосування.** Не перевищувати рекомендовану добову дозу; при одночасному застосуванні з препаратами, які пригнічують центральну нервову систему (барбітурати, транквілізатори), посилюється седативна та снодійна дія. Дієтичну добавку не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до складових компонентів. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. **Виробник.** УОРЛД МЕДИЦИН ІПАЧ. САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш. Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ІПАЧ. САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш. Туреччина. Науково-експертна оцінка ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування МОЗ України» № 7 від 20.01.2020 р. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарати можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препаратів. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

Поствірусний астеничний синдром у дітей: чи потрібна допомога?

Резюме. Гострі респіраторні вірусні захворювання продовжують домінувати серед причин звернень по медичну допомогу. У дитячій популяції близько 60 % випадків мають рекурентний перебіг, який, у свою чергу, часто призводить до розвитку поствірусного астеничного синдрому. У таких дітей можна виявити швидку втомлюваність, розлади уваги й здатності до концентрації, засвоєння інформації, емоційну лабільність, розлади сну. Усе це порушує звичний спосіб життя як дитини, так і її оточення, що, безперечно, потребує лікування даного стану й повного відновлення стану організму після епізодів перенесених гострих респіраторних захворювань. Фітотерапія знайшла своє місце в схемах ведення дітей з поствірусною астеною за рахунок полівалентності фармакологічної дії, доведеної ефективності, безпечності тривалої терапії фітопрепаратами й економічної привабливості для більшості населення. У сучасних реаліях фітотерапія використовується як редуцтивна терапія, що поповнює в організмі нестачу продуктів проміжного обміну; як дезінтоксикаційна терапія, що забезпечує адсорбцію або хімічне зв'язування екзо- та ендотоксинів, підвищення резистентності до них організму й стимулювання видільних систем. Важливим є використання нейротропної, імунотропної, гормоноподібної дії біологічно активних речовин рослин, а природні сполуки, що активно модифікують функції регуляторних систем, мають перспективу в лікуванні складних захворювань. Аналіз пошукових баз PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, РИНЦ, Index Copernicus, BMJ, MEDLINE щодо можливості використання, ефективності й безпечності фітоскладових препаратів Аллеа в дітей різного віку із симптомами поствірусної астеної дозволив впевнитися в можливості застосування даного препарату з метою контролю проявів астеничного синдрому. У статті проаналізовано можливості корекції дитячої астеної сухими концентратами квіток липи, меліси лікарської, ромашки, екстрактами насифлори, хмелю, плодів апельсинового дерева й лаванди.

Ключові слова: поствірусний астеничний синдром; огляд; фітотерапія; діти

Актуальність питання ведення й відновлення стану здоров'я дітей після перенесених гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) не викликає сумнівів, отже, ГРВІ, перебіг яких у 60 % дитячої популяції є рекурентним, упродовж останніх десятиліть стало домінують у структурі інфекційної патології, спричиняють високі економічні збитки для суспільства й виступають предикторами ускладненого й хронічного перебігу кластеру захворювань респіраторного тракту, що не лише актуалізує необхідність оптимізації діагностики й лікування вірусних інфекцій у дітей, але й обумовлює необхідність пошуку й впровадження в щоденну практику клініциста дієвих підходів щодо реабіліта-

ції цих пацієнтів. На нашу думку, особливої уваги сімейних лікарів і педіатрів потребують діти, які на тлі перебігу та/або після перенесеної ГРВІ мають ознаки поствірусного астеничного синдрому (постінфекційна астеноя або поствірусна втома (Post-viral fatigue)), який сьогодні в умовах пандемії COVID-19 оцінюється як характерний прояв постковідного синдрому в пацієнтів будь-якого віку.

Астенія — універсальний захисний або компенсаторний механізм, що індукується різними чинниками (нейрогуморальні, психосоціальні, метаболічні, інфекційні, імунні тощо) на тлі виснаження енергетичних ресурсів організму і в клінічній картині зазвичай уза-

гальнюється різнорівневими симптомами порушення адаптації. З точки зору термінології астенія (з грецької *astheneia* — безсилля, слабкість), або астеничний синдром, є станом стійкої неадекватної втоми при повсякденній активності, що супроводжується зниженням енергії, необхідної для забезпечення нормальної життєдіяльності.

У МКХ-10 астенія належить до рубрики R53 «Нездужання та втомлюваність», і астеничний синдром визначається як «постійне відчуття та/або скарги на відчуття загальної слабкості, підвищеної втомлюваності, а також зниження працездатності незалежно від виду навантаження в поєднанні з двома або більше з перерахованих скарг (м'язові й головні болі, порушення сну, диспепсія, нездатність розслабитися, дратівливість)» [1–3], а в педіатричній практиці ще додається симптом «зниження можливості навчатися». Окрім постійної втоми клінічна картина астеничного синдрому включає цілу низку симптомів — неуважність, порушення сну, зниження пам'яті, загальної резистентності організму, апетиту, фізичної витривалості, працездатності та ін. [1, 4, 5].

У практичній медицині сьогодення, з огляду на відсутність загальноприйнятої класифікації астенії, існує два етіопатогенетичних підходи до рубрикації астенії. В одному з варіантів виділяють три основні клінічні форми астенії: реактивна, первинна й вторинна [1, 4, 6]. Інші автори рекомендують реактивну форму відносити до первинної астенії і тоді класифікувати астенію як первинну і/або реактивну або вторинну (органічна, соматогенна).

З точки зору етіопатогенетичного сценарію реактивну астенію провокує будь-яка діяльність, пов'язана з постійним напруженням адаптаційних механізмів організму, тому реактивна астенія є захисною або компенсаторною реакцією, що розвивається в практично здорової людини внаслідок впливу умовно-патогенних фізичних і психофізіологічних чинників. Отже, реактивна астенія виникає в клінічно здорових осіб у результаті напруги адаптивних можливостей організму в умовах біологічного й емоційного стресу.

За даними літератури, первинна (або функціональна, або реактивна) астенія, або астеничний синдром, з огляду на дефініції діагнозу — це самостійна клінічна одиниця, яка не пов'язана з конкретними органічними захворюваннями [7, 8, 11, 12] і характеризується перш за все принциповою оборотністю процесу, отже, виникає в структурі обмежених у часі або курабельних патологічних станів або йде за ними й зустрічається з найбільшою питомою вагою в дітей будь-якого віку після перенесених інфекційних захворювань, насамперед ГРВІ [1, 6, 9, 10, 13].

Вторинна (органічна) астенія розвивається на тлі соматичних, інфекційних, ендокринних, психічних захворювань, і в її патогенезі значну роль відіграє безпосереднє ушкодження центральної нервової системи (ЦНС), вплив коморбідних факторів (депресія), дія лікарських препаратів, що використовуються для лікування основного захворювання. Клінічна картина вторинної астенії, крім астеничних симптомів, повинна

включати ознаки основного захворювання й реакцію особистості на хворобу [4, 14].

У повсякденній клінічній практиці сімейні лікарі й педіатри здебільшого стикаються з постінфекційним астеничним синдромом, що має місце в 30 % пацієнтів, які звертаються зі скаргами на фізичну стомлюваність; при цьому перші симптоми з'являються через 1–2 тижні після інфекційної хвороби, і найчастіше це ГРВІ (у тому числі COVID-19), і зберігаються протягом декількох місяців [2, 5, 9, 15, 16].

Поствірусний астеничний синдром належить до реактивної (функціональної) форми астенії, що виникає в початково здорових осіб у результаті напруги адаптації в умовах стресу, а також у періоді реконвалесценції. Найбільш схильні до астеничних реакцій діти зі зниженими адаптивними можливостями організму. Провідний патогенетичний механізм цього виду астенії пов'язаний з порушенням функції ретикулярної формации, що регулює активність кори й підкіркових структур і є енергетичним центром ЦНС, і механізмами автоінтоксикації продуктами метаболізму, порушеннями регуляції вироблення й використання енергетичних ресурсів на клітинному рівні. Метаболічні розлади, що мають місце при даному виді астенії, призводять до гіпоксії, ацидозу з подальшим порушенням процесів утворення й використання енергії. Вираженість і тривалість постінфекційної астенії обумовлена тяжкістю загального інтоксикаційного синдрому, рівнем підйому температури й тривалістю гарячкового періоду при ГРВІ, ступенем залучення нервової системи в патологічний процес, наявністю ускладнень, віком і преморбідним фоном пацієнтів.

Клінічно астенія проявляється переважно у вигляді емоційно-афекторних, когнітивних і поведінкових змін. У синдромі астенії виділяють чотири основні групи симптомів [17–20]:

1. Фізичні: а) м'язова слабкість; б) підвищена стомлюваність; в) швидке виснаження після мінімальних зусиль; г) зниження апетиту.
2. Когнітивні: а) розлад уваги, здатності до концентрації, засвоєння інформації; б) погіршення пам'яті.
3. Емоційно-психологічні: а) емоційна лабільність, дратівливість, часта зміна настрою; б) мотиваційні розлади, в) відсутність впевненості в собі; г) нездатність розслабитися.
4. Розлади сну.

Отже, астенія і поствірусний астеничний синдром у дітей призводить до зниження працездатності, можливості навчатися, негативно впливають на звичний спосіб життя особи, знижуючи якість життя не лише пацієнта з ознаками астенії, але і його близького оточення [6, 9, 21], що потребує лікування даного стану й відновлення стану організму після перенесених ГРВІ (у тому числі COVID-19). Терапія поствірусної астенії потребує комплексного підходу й контролю основних клінічних проявів і в педіатричній практиці повинна мати не лише доведену ефективність, але й високу безпечність [16, 22].

Фітотерапія належить до натуропатичних методів лікування захворювань і застосовується в національ-

них системах охорони здоров'я переважної більшості країн ЄС, які розглядають даний напрямок лікування як складову частину і народної, і традиційної медицини. На думку експертів ВООЗ, фітотерапія може бути пріоритетним напрямком в оздоровленні населення, сприяти запобіганню гострим і хронічним захворюванням і покращувати якість життя [22].

Сучасне відродження фітотерапії зумовлене її перевагами:

- фізіологічність: утилізація природних речовин не потребує напруження ферментних систем;

- структурованість: запобігання або ліквідація руйнації біологічних структур на молекулярному й клітинному рівнях; найбільшу спорідненість до організму людини виявляють соки рослин, водні й масляні витяжки з лікарської рослинної сировини (ЛРС);

- полівалентність фармакологічної дії, що зростає при спільному застосуванні ЛРС з різним хімічним складом діючих речовин;

- системність, що передбачає мобілізацію механізмів підтримки гомеостазу й корекції метаболізму за рахунок впливу на керовану ланку — нервову систему, ферментні функції і потім — на конкретні симптоми й синдроми хвороби;

- ефективність і безпечність тривалої терапії фітопрепаратами хронічних захворювань, а також майже необмежене застосування в педіатрії й геронтології і мінімальна побічна дія;

- доступність й економічна привабливість.

Загалом фітотерапія використовується як редуктивна терапія, що поповнює в організмі нестачу продуктів проміжного обміну; як дезінтоксикаційна терапія, що забезпечує адсорбцію або хімічне зв'язування екзо- та ендотоксинів, підвищення резистентності до них організму й стимулювання видільних систем. Важливим є використання нейротропної, імунотропної, гормоноподібної дії біологічно активних речовин (БАР) рослин, а природні сполуки, що активно модифікують функції регуляторних систем, мають перспективу в лікуванні складних захворювань. Сучасну фітотерапію можна розглядати як процес усвідомленого використання природних БАР з метою мобілізації механізмів саморегуляції організму, відновлення його структурних і функціональних порушень, пристосування до змін довкілля, підвищення життєдіяльності.

Аллева, сироп для перорального застосування, — це спеціально розроблений комплекс на основі концентратів та екстрактів з рослинної сировини (сухий концентрат квіток липи (*Tilia L.*), сухий концентрат меліси лікарської (*Melissa officinalis*), сухий концентрат ромашки (*Matricaria recutita*), екстракт пасифлори (*Passiflora incarnata L.*), екстракт хмелю (*Humulus lupulus L.*), сухий екстракт плодів апельсинового дерева (*Citrus simensis*) та екстракт лаванди (*Lavandula pedunculata*)), що сприяють нормалізації функціонального стану ЦНС у дітей і дорослих, покращенню їх адаптації до емоційних, розумових і фізичних навантажень.

У педіатрії фітотерапія вважається безпечною та ефективним напрямом лікування й профілактики багатьох захворювань. Дані доказової медицини свідчать

про великий потенціал рослинних екстрактів, що забезпечують виражений терапевтичний ефект при мінімальному ризику виникнення побічних явищ.

Між препаратами рослинного й біохімічного походження існує низка відмінностей. По-перше, фітосиміляр — це більше ніж біосиміляр, оскільки властивості рослинного лікарського засобу визначаються якістю сировини й процесом виробництва; по-друге, серед фітопрепаратів не існує генериків. Якщо дія хімічної сполуки зазвичай спрямована на одну мішень, то лікарський засіб рослинного походження, який вміщує декілька діючих речовин, одночасно впливає на кілька мішеней. Крім того, хімічні сполуки характеризуються вищим ризиком розвитку побічних явищ порівняно з фітопрепаратами.

Аналіз пошукових баз PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, РИНЦ, Index Copernicus, BMJ, MEDLINE за запитом щодо можливості використання, ефективності й безпечності фітоскладових препаратів Аллева — сухий концентрат квіток липи (*Tilia L.*), сухий концентрат меліси лікарської (*Melissa officinalis*), сухий концентрат ромашки (*Matricaria recutita*), екстракт пасифлори (*Passiflora incarnata L.*), екстракт хмелю (*Humulus lupulus L.*), сухий екстракт плодів апельсинового дерева (*Citrus simensis*) та екстракт лаванди (*Lavandula pedunculata*) — у дітей різного віку з симптомами поствірусної астеної дозволив впевнитися в можливості використання даного препарату з метою контролю проявів астеничного синдрому.

Сухий концентрат квіток липи (*Tilia L.*)

У пошуковій базі PubMed, Google Scholar, PMC, Web of Science, Scopus, РИНЦ, Index Copernicus, BMJ, MEDLINE на запит щодо використання квіток липи (*Tilia L.*) у людини було виявлено близько 600 публікацій, аналіз яких за темою даної роботи (поствірусна астеної) дозволяє констатувати, що *Tilia* широко використовується в усьому світі через наявність доведеного впливу флавоноїдів суцвіть і листя видів *Tilia* на ЦНС (заспокійлива, протисудомна й знеболююча дії) [23]. Екстракти *Tilia* мають здатність вловлювати безліч активних речовин (O_2^- , HO , $HOCl$, H_2O_2 і 1O_2), і це вільнорадикальне очищення пояснює частину механізмів, що лежать в основі антиноцицептивних, анксиолітичних і седативних ефектів [24–28], а протисудомні ефекти *Tilia* [29–31] опосередковані зниженням окислювального пошкодження на додаток до модуляції ГАМКергічної і серотонінергічної систем [32, 33]. Крім того, *Tilia* є потужним антиоксидантом при патологічних станах, пов'язаних з окислювальним стресом [34].

Меліса лікарська (*Melissa officinalis*)

Проведений нами пошук у професійних пошукових базах (PubMed, Medline, Web of Science та інші) дозволив констатувати наявність понад 1000 публікацій за запитом «*Melissa officinalis L.*», «антиоксидантні властивості».

Меліса лікарська (*M. officinalis*) — рослина, що впродовж століть використовується в народній медицині з метою контролю анемії, серцебиття й розладів на-

строю [35–37]. *M.officinalis* впливає на нервові розлади, включно зі зниженням збудливості, занепокоєння і стресу, а також порушенням сну в людини [38]. Також *M.officinalis* має антихолінестеразну [39, 40] і потужну антиоксидантну активність, отже, у своєму складі має багато флавоноїдів, розмаринову, галову, кавову кислоти та ін., що діють синергічно [41–45]. Слід зазначити, що екстракт меліси видаляє як синтетичні, так і природні вільні радикали, у тому числі радикал DPPH [46–48], а антиоксидантна дія БАР *Melissa officinalis* до 10 раз сильніша, ніж дія вітамінів В і С [43], що дозволяє констатувати, що *Melissa officinalis* є ефективною в профілактиці й лікуванні захворювань, патогенетично пов'язаних з окисним стресом, у тому числі за рахунок доведених нейропротекторних властивостей [49–52].

Ромашка (*Matricaria recutita*)

Matricaria recutita [53] відома своїми протизапальними [54, 55], протидіарейними, антиоксидантними [56, 57], протираковими [58], нейропротекторними [59], протиалергічними [60] і протимікробними властивостями [61, 62]. Перше рандомізоване контрольоване клінічне дослідження щодо ефективності використання ромашки при генералізованому тривожному розладі було проведене у 2009 році, що дозволило констатувати наявність помірної анксиолітичної активності *Matricaria recutita* в цих пацієнтів [70]. Також ромашка має антидепресивну дію і контролює тривожність у пацієнтів [63], що підтверджено в клінічних дослідженнях в Італії [64], Сардинії [65], Марокко [66], Бразилії [67], Тоскані [68] та Іспанії [69]. Також існує численна доказова база щодо використання *Matricaria recutita* або *Chamomilla recutita* (ромашка) як заспокоїливого й розслаблюючого препарату, і ці властивості підтверджені в експериментальних тваринних моделях занепокоєння [71–74].

Екстракт пасифлори (*Passiflora incarnata* L.)

25 березня 2014 року Європейське агентство з лікарських засобів опублікувало монографію щодо трав *Passiflora incarnata*, тим самим визнавши її статус як лікарського засобу [75]. Треба зазначити, що клінічні випробування не виявили загрози здоров'ю людини у зв'язку з використанням *Passiflora incarnata* [76, 77]. Основними фітохімічними речовинами, що містяться в пасифлорі, є флавоноїди (апігенін, лутеолін, кверцетин і кемпферол) і флавоноїдні глікозиди (вітексин, ізовітексин, орієнтин і ізоорієнтин) [78, 79]. Найбільш важливим з флавоноїдів, мабуть, є хризин через його нейропротекторну дію [80, 81]. Численні фармакологічні ефекти *P.incarnata* опосередковуються за допомогою модуляції системи ГАМК, включно зі спорідненістю до рецепторів ГАМК, а також впливом на поглинання ГАМК [82], також існує доказова база щодо того, що й анксиолітичні ефекти пасифлори можуть бути опосередковані за допомогою модуляції системи ГАМК [83–89].

З огляду на тему даної публікації — контроль проявів поствірусної астєнії — серед численних властивостей пасифлори найбільш значущим є те, що *Passiflora*

incarnata — один з лікарських засобів, що використовуються для полегшення наслідків стресу [90]. Доведено, що пасифлора демонструє позитивний ефект при епізодах тривоги [79], збудженого стану, безсонні й депресивних станах [93]. Підтверджено благотворний вплив пасифлори на функцію пам'яті [91], вона може бути корисною при лікуванні порушень сну й безсоння завдяки своїй седативній дії [92].

Доведеність клінічних ефектів пасифлори та її ефективність у поєднанні з безпечністю використання в людини підтверджена й тим, що *Passiflora incarnata* внесена у фармакопеї Великої Британії, США, Індії, Франції, Німеччини, Швейцарії та інших країн (Dhawan et al., 2001).

Екстракт хмелю (*Humulus lupulus* L.)

Хміль здавна використовується в медицині [94], до його складу входить ксантогумол (XN) — представник пренілованих флавоноїдів, що є біоактивною речовиною, яка широко використовується в медицині [95]. Ксантогумол має седативну дію через зв'язування з рецепторами GABAA і перешкоджає латеральній рухливості нейронів [98], і це може пояснити, чому хміль традиційно використовується при лікуванні безсоння й нервозності. У даний час найбільш вивчений седативний ефект *H.lupulus* для лікування порушень сну [101, 102].

Доведено, що *H.lupulus* і його поліфенольні складові мають численні біологічні властивості, у тому числі антимікробні, антиоксидантні, протизапальні й хіміо-профілактичні [97–100]. У численних публікаціях був задокументований і проаналізований широкий спектр антимікробної активності XN хмелю [103–105], включно з пригніченням вірусів, бактерій і грибків, при цьому доведено, що ксантогумол *H.lupulus* не впливає на склад кишкової мікробіоти (експериментальна модель на щурах) [106], що свідчить про відсутність впливу на кишкову мікробіоту й незмінність її профілю при введенні XN *in vivo* [107].

З огляду на проблему, що розглядається, — контроль проявів поствірусної астєнії — вищезазначені властивості хмелю є значущими як з боку його можливостей використання для контролю порушень сну, так і щодо його протиінфекційних властивостей, а розвиток поствірусної астєнії зазвичай асоціюється з рекурентним перебігом ГРВІ або тяжким перебігом інфекційного процесу.

Сухий екстракт плодів апельсинового дерева (*Citrus sinensis*)

C.sinensis використовується у всьому світі [108] як джерело вітаміну С, що є потужним природним антиоксидантом, який зміцнює імунну систему організму [109]. *C.sinensis* традиційно використовують для лікування різних захворювань, у тому числі бронхіту, кашлю, застуди, занепокоєння, депресії і стресу [110]. Через добре відомі терапевтичні властивості екстракту і сполук *C.sinensis* надавати розслаблюючу й седативно-спокійну дію апельсин є відмінною природною альтернативою діазепаму [111].

Також доведено наявність антиоксидантного й протизапального ефектів екстракту *Citrus sinensis* за рахунок дії біодоступних флавоноїдів з апельсина [112], і показано, що саме поліфеноли *C. sinensis* відповідають за антиоксидантні ефекти апельсина за рахунок як зменшення активних форм кисню (ROS), так і підвищення експресії гемоксигенази-1 (HO-1) [112]. З точки зору біодоступності *C. sinensis* слід зазначити, що при моделюванні травлення GI і моделі проникності клітин Сасо-2 було показано, що більшість флавоноїдів вже стають біодоступними після слинної і шлункової стадій травлення [113]. Більше того, патерни флавоноїдів, що виникають у результаті кишкового травлення, глибоко модифікуються за рахунок клітинного поглинання, що моделюється за допомогою аналізу проникності клітин Сасо-2 [114, 112]. Огляд літературних джерел ще раз підтверджує користь екстракту *Citrus sinensis* для здоров'я, яка в основному заснована на антиоксидантному захисті, і безпечність його використання з огляду на наявність доказової бази щодо того, що апельсин має позитивний, а не негативний вплив на процеси травлення в шлунково-кишковому тракті людини [115].

Екстракт лаванди (*Lavandula pedunculata*)

Лаванда має безліч способів застосування в практиці фітотерапії [116], при цьому Німецький науковий комітет розширив її використання в альтернативній медицині, у тому числі при неспокійі або безсонні, синдромі Ремхельда, кишковому дискомфорті й серцево-судинних захворюваннях [117], а Національний інститут здоров'я (НИН) в Меріленді, США, довів, що лаванда вважається «ймовірно безпечною» в харчових кількостях і «можливо безпечною» в лікувальних кількостях. У фармацевтичній промисловості лаванда використовується як антибактеріальний, седативний і протівірусний агент [121, 122]. Слід зазначити, що пухова лаванда (*L. pubescens*) століттями використовувалася в традиційній арабсько-палестинській фітотерапії [133] як засіб, що має седативні, протизапальні, антисептичні, антидеменційні властивості. Також доведено, що складові лаванди протидіють ожирінню, тому вона використовується для лікування великої низки симптомів і захворювань, таких як нетравлення, неврологічні розлади, деменція, ожиріння, інфекції, але не обмежується ними. *Lavandula pubescens* [118] містить низку біоактивних сполук, що діють проти патогенів людини [119], а також складові з корисними для людини властивостями [120]. Антимікробна активність лаванди широко вивчена. Лаванда містить широкий спектр терпенів, включно з монотерпенами, сесквітерпенами й дитерпенами, а також фенольні сполуки, що проявляють антимікробну активність [123–128]. Також добре відомі й вивчені антихолінергічні [129, 130] та антиоксидантні [131, 132] властивості екстракту лаванди.

Отже, на підставі проведеного аналізу ефективності й безпечності складових сиропу Аллева ми можемо констатувати, що рекомендації з вживання сиропу для перорального застосування Аллева, який спеціально

розроблений на основі концентратів та екстрактів з рослинної сировини (сухий концентрат квіток липи (*Tilia L.*), сухий концентрат меліси лікарської (*Melissa officinalis*), сухий концентрат ромашки (*Matricaria recutita*), екстракт пасифлори (*Passiflora incarnata L.*), екстракт хмелю (*Humulus lupulus L.*), сухий екстракт плодів апельсинового дерева (*Citrus sinensis*) і екстракт лаванди (*Lavandula pedunculata*)), є повністю виваженими з огляду на наявність доказової бази щодо ефектів рослин, що входять до складу препарату, тому Аллева може бути рекомендована як дієтична добавка для нормалізації функціонального стану ЦНС у дітей і дорослих, а саме: у пацієнтів з неврозоподібними станами (особливо в дітей молодшого й середнього шкільного віку), що супроводжуються руховим і психічним збудженням; в осіб з порушеннями сну (тяжке засинання, поверхневий сон), що в буденній клініці сімейних лікарів і педіатрів досить часто зустрічається в дітей і підлітків з проявами поствірусної астенії.

Висновки

У сучасних реаліях клінічної практики актуальність питання пошуку нових дієвих підходів щодо покращення стану здоров'я і якості життя після перенесених ГРВІ є незаперечною, а в ситуації сьогодення на тлі пандемії COVID-19 стани поствірусної астенії значно почастишали. Відзначено, що інфекція COVID-19 у дітей, як правило, характеризується не стільки тяжким перебігом, як передусім значним постковідним астеничним синдромом. До того ж приєднується соціально-стресовий фон, що притаманний пандемії цього мало-відомого за наслідками захворювання. Це мотивує до пошуку цілеспрямованих векторів терапії і реабілітації дітей після вірусних захворювань.

У лікуванні астенії можуть використовуватися різні групи препаратів, і одне з провідних місць повинна посідати фітотерапія з позиції її доказової ефективності. У педіатричній практиці дуже важливо підібрати засоби, що здатні трансформувати патологічні стереотипи функціонування організму у фізіологічні, а далі — закріпити їх у довгостроковій пам'яті. З 2003 року ВООЗ рекомендує широке впровадження фітотерапевтичних засобів у систему охорони здоров'я. За ефективністю сучасні стандартизовані рослинні засоби не поступаються синтетичним і мають низку додаткових ефектів (WHO, 2003), при цьому ризик побічних ефектів, а також передозування у фітопрепаратів значно менше, ніж при використанні традиційних медикаментозних засобів.

Аллева завдяки спеціально підбраному складу має комплексну дію, даючи багатовекторні ефекти. Такий підхід важливий у лікуванні астеничних станів у дітей. До переваг використання фітопрепарату Аллева можна віднести такі:

- взаємодоповнююча дія фітокомпонентів;
- багатофакторна дія на нервову, серцево-судинну системи, органи травлення, що допоможе зменшити кількість призначень;
- сприяє нормалізації взаємодії ЦНС з внутрішніми органами, покращенню сну;

— можливість довготривалого безпечного використання;
 — сумісність з більшістю лікарських засобів;
 — можливість використання з профілактичною метою і на етапі діагностики.

Спосіб вживання й рекомендована добова доза препарату Аллева: дітям віком 3–6 років — по 5 мл 2–3 рази на добу; дітям віком > 6 років і дорослим — по 5 мл 3–4 рази на добу; сироп вживають після їжі, перед вживанням сироп слід збовтати. За необхідності сироп можна розвести у воді, фруктовому соку. Для дозування сиропу використовують мірний стаканчик, градуйований на 2,5; 3, 5, 7,5; 10; 15 мл. Курс вживання визначається індивідуально.

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

Список літератури

1. Loades M.E., Crawley E., Chalder T., Flannery H. Paediatric chronic fatigue syndrome: 25 year perspective. *Clin. Child Psychol. Psychiatry*. 2021. 26(1). 8–17. <https://doi.org/10.1177/135910452097846>.
2. Loiacono B., Sunnquist M., Nicholson L., Jason L.A. Activity measurement in pediatric chronic fatigue syndrome. *Chronic Illness*. 2020. <https://doi.org/10.1177/1742395320949613>.
3. Сінчук Н.І. Астенія у дітей у сучасній практиці педіатра. *Здоров'я України. Педіатрія*. 2017. № 2(41). С. 15. <https://health-ua.com/article/29602-asteniya-udtej-usuchasnj-praktitc-pedatra>.
4. Islam M.F., Cotler J., Jason L.A. Post-viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*. 2020. 8(2). 61–69. <https://doi.org/10.1080/21641846.2020.1778227>.
5. Барна О.М., Калініченко М.А. Астенічний синдром: нові виклики — новий підхід. *Ліку України*. 2021. 4(250). С. 25–29. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.4\(250\).238120](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.4(250).238120).
6. Salamanna F., Veronesi F., Martini L., Landini M.P., Fini M. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Frontiers in medicine*. 2021. 8. 392. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.653516>.
7. Коваленко Н.С., Белик Г.В., Куценко Т.А., Уланова В.А., Столетов Ю.В. Современные подходы к фармакокоррекции астенического синдрома. *ЛОГОС: Збірник наукових праць*. 2020. С. 133–135. <https://doi.org/10.36074/11.12.2020.v3.45>.
8. Perrin R., Riste L., Hann M., Walther A., Mukherjee A., Heald A. Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. *Medical hypotheses*. 2020. 144. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110055>.
9. Голубовська О.А. Постковідний синдром: патогенез та основні напрями реабілітації. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2021. № 3(496). С. 16–18. <https://www.uf.ua/wp-content/uploads/2021/02/2021-Postkovidnyj-syndrom-Golubovska.pdf>.
10. Колоскова О.К., Білоус Т.М., Гонко Н.В., Миронюк М.Б. Пандемія COVID-19 у дітей Чернівецької області: клінічні особливості та річний досвід лікування. *Клінічна педіатрія*. 2021. 16(3). С. 225–232. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.3.2021.233907>.
11. Шутеева Т.В. Функциональная астения у пациентов молодого возраста: современные способы коррекции. *РМЖ*. 2018. 26(4–2). С. 80–84. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34941911>.
12. Шишкова В.Н. Астенический синдром в неврологической и общетерапевтической практике. *Consilium Medicum*. 2020. № 9. С. 65–67. <https://cyberleninka.ru/article/n/astenicheskiy-sindrom-v-nevrologicheskoy-i-obscheterapevticheskoy-praktike>.
13. Ostojic S.M. Diagnostic and pharmacological potency of creatine in post-viral fatigue syndrome. *Nutrients*. 2021. 13. 2. 503. <https://doi.org/10.3390/nu13020503>.
14. Sandler C.X., Lloyd A.R. Chronic fatigue syndrome: Progress and possibilities. *Med. J. Aust*. 2020. 212. 428–433. <https://doi.org/10.5694/mja2.50553>.
15. Tomas C., Brown A., Strassheim V., Elson J.L., Newton J., Manning P. Cellular bioenergetics is impaired in patients with chronic fatigue syndrome. *PLoS ONE*. 2017. 12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186802>.
16. Townsend L., Dyer A.H., Jones K., Dunne J., Mooney A., Gaffney F., O'Connor L. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE*. 2020. 15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>.
17. Vollbracht C., Kraft K. Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long COVID, Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. *Nutrients*. 2021. 13(4). 1154. <https://doi.org/10.3390/nu13041154>.
18. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases*. 2021. 1–18. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>.
19. Pan P., Pan R. Chronic Fatigue Syndrome After COVID-19 Infection: A Call for Action. *Erciyes Medical Journal*. 2021. 43(1). 98–100. <https://dx.doi.org/10.14744/etd.2020.06767>.
20. Barker-Davies R.M., O'Sullivan O., Senaratne K.P.P. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *British Journal of Sports Medicine*. 2020. 54. 949–959. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102596>.
21. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med. Hypotheses*. 2021. 146. 110469. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110469>.
22. Akerele O. Nature's medicinal bounty: Don't throw it away. *World Health Forum*. 1993. 14. 390–395. [PubMed] [Google Scholar]; Ekor M. The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front. Pharmacol*. 2014. 4. 177. doi: 10.3389/fphar.2013.00177.
23. Cárdenas-Rodríguez N., González-Trujano M.E. et al. Anti-convulsant and Antioxidant Effects of *Tilia americana* var. *mexicana* and Flavonoids Constituents in the Pentylenetetrazole-Induced Seizures. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2014. 2014. 329172. Published online 2014 Aug 13. doi: 10.1155/2014/329172.
24. Aguirre-Hernández E., Martínez A.L., González-Trujano M.E., Moreno J., Vibrans H., Soto-Hernández M. Pharmacological evaluation of the anxiolytic and sedative effects of *Tilia americana* L. var. *Mexicana* in mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007. 109(1). 140–145.
25. Aguirre-Hernández E., González-Trujano M.E., Martínez A.L. et al. HPLC/MS analysis and anxiolytic-like effect of quercetin and kaempferol flavonoids from *Tilia Americana* var. *Mexicana*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010. 127(1). 91–97.
26. Herrera-Ruiz M., Román-Ramos R., Zamilpa A., Tortoriello J., Jiménez-Ferrer J.E. Flavonoids from *Tilia Americana* with anxiolytic activity in plus-maze test. *Journal of Ethnopharmacology*. 2008. 118(2). 312–317.
27. Naderi N., Ahmad-Molaei L., Aziz Ahari F., Motamedi F. Modulation of anticonvulsant effects of cannabinoid compounds by GABA-A receptor agonist in acute pentylenetetrazole model of seizure in rat. *Neurochemical Research*. 2011. 36(8). 1520–1525.
28. Tortoriello J., Romero O. Plants used by Mexican traditional medicine with presumable sedative properties: an ethnobotanical approach. *Archives of Medical Research*. 1992. 23(3). 111–116.

29. White H.S., Smith M.D., Wilcox K.S. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *International Review of Neurobiology*. 2007. 81. 85-110.
30. Ilhan A., Gurel A., Armutcu F., Kamisli S., Iraz M. Antiepileptogenic and antioxidant effects of *Nigella sativa* oil against pentylenetetrazol-induced kindling in mice. *Neuropharmacology*. 2005. 49(4). 456-464.
31. Czernichow S., Hercberg S. Interventional studies concerning the role of antioxidant vitamins in cardiovascular diseases: a review. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2001. 5(3). 188-195.
32. Martínez A.L., González-Trujano M.E., Aguirre-Hernández E., Moreno J., Soto-Hernández M., López-Muñoz F.J. Antinociceptive activity of *Tilia americana* var. *mexicana* inflorescences and quercetin in the formalin test and in an arthritic pain model in rats. *Neuropharmacology*. 2009 Feb. 56(2). 564-71.
33. Silva M.I., Silva M.A., de Aquino Neto M.R., Moura B.A., de Sousa H.L., de Lavor E.P., de Vasconcelos P.F., Macêdo D.S., de Sousa D.P., Vasconcelos S.M., de Sousa F.C. Effects of isopulegol on pentylenetetrazol-induced convulsions in mice: possible involvement of GABAergic system and antioxidant activity. *Fitoterapia*. 2009 Dec. 80(8). 506-13.
34. Yaylalaci Y., Celik I., Bati B. Hepatoprotective and antioxidant activity of linden (*Tilia platyphyllos* L.) infusion against ethanol-induced oxidative stress in rats. *Affiliations expand*. PMID: 24337514. DOI: 10.1007/s00232-013-9622-z.
35. Zargari A. Medicinal plants. 2nd ed. Tehran: Tehran University Press, 1992. P. 942-943.
36. Naghibi F., Mosaddegh M., Mohammadi Motamed M., Ghorbani A. Labiatae family in folk medicine in Iran: from ethnobotany to pharmacology. *Iran J. Pharm. Res*. 2005. 4(2). 63-79.
37. Alijaniha F., Naseri M., Afsharypuor S., Fallahi F., Noorbala A., Mosaddegh M. et al. Heart palpitation relief with *Melissa officinalis* leaf extract: double blind, randomized, placebo controlled trial of efficacy and safety. *J. Ethnopharmacol*. 2015. 164. 378-384.
38. Dobetsberger C., Buchbauer G. Actions of essential oils on the central nervous system: an updated review. *Flavour Fragr. J*. 2011. 26(5). 300-316.
39. Dastmalchi K., Ollilainen V., Lackman P., Boije af Gennäs G., Dorman H.J., Järvinen P.P. et al. Acetylcholinesterase inhibitory guided fractionation of *Melissa officinalis* L. *Bioorg. Med. Chem*. 2009. 17(2). 867-871.
40. Pereira R.P., Boligon A.A., Appel A.S. et al. Chemical composition, antioxidant and anticholinesterase activity of *Melissa officinalis*. *Industrial Crops Products*. 2014. 53. 34-45.
41. Pereira R.P., Fachinetti R., de Souza Prestes A., Puntel R.L., da Silva G.N.S., Heinzmann B.M. et al. Antioxidant effects of different extracts from *Melissa officinalis*, *Matricaria recutita* and *Cymbopogon citratus*. *Neurochem. Res*. 2009. 34(5). 973-983.
42. Triantaphyllou K., Blekas G., Boskou D. Antioxidative properties of water extracts obtained from herbs of the species *Lamiaceae*. *Int. J. Food Sci Nutr*. 2001. 52. 313-317.
43. Sofowora A., Ogunbodede E., Onayade A. The role and place of medicinal plants in the strategies for disease prevention. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med*. 2013. 10. 210-229.
44. Gurčik L., Důbravská R., Miklovičová J. Economics of the cultivation of *Salvia officinalis* and *Melissa officinalis*. *Agric. Econ. Czech*. 2005. 51. 348-356.
45. Barros L., Dueñas M., Dias M.I., Sousa M.J., Santos-Buelga C., Ferreira I.C. Phenolic profiles of cultivated, in vitro cultured and commercial samples of *Melissa officinalis* L. infusions. *Food Chem*. 2013. 136. 1-8.
46. Dastmalchi K., Dorman H.D., Oinonen P.P., Darwis Y., Laakso I., Hitunen R. Chemical composition and in vitro antioxidative activity of a lemon balm (*Melissa officinalis* L.) extract. *LWT Food Sci Technol*. 2008. 41. 391-400.
47. Kamdem J.P., Adeniran A., Boligon A.A., Athyade M.L. Antioxidant activity, genotoxicity and cytotoxicity evaluation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) ethanolic extract: its potential role in neuroprotection. *Industrial Crops Products*. 2013. 51. 26-34.
48. Canadanovic-Brunet J., Cetkovic G., Djilas S. et al. Radical scavenging, antibacterial, and antiproliferative activities of *Melissa officinalis* L. extracts. *J. Med. Food*. 2008. 11. 133-143.
49. Miraj S., Rafieian-Kopaei M., Kiani S. *Melissa officinalis* L: A Review Study With an Antioxidant Prospective. *J. Evid. Based Complementary Altern. Med*. 2017 Jul. 22(3). 385-394. Published online 2016 Sep 11. doi: 10.1177/2156587216663433.
50. Soodi M., Dashti A., Hajimehdipoor H., Akbari S., Ataei N. *Melissa officinalis* Acidic Fraction Protects Cultured Cerebellar Granule Neurons Against Beta Amyloid-Induced Apoptosis and Oxidative Stress. *Cell J*. 2017 Winter. 18(4). 556-564. Published online 2016 Sep 26. doi: 10.22074/cellj.2016.4722.
51. Cases J., Ibarra A., Feuillère N., Roller M., Sukkar S.G. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med. J. Nutrition Metab*. 2011 Dec. 4(3). 211-218.
52. Wolbling R.H., Leonhardt K. Local therapy of herpes simplex with dried extract from *Melissa officinalis*. *Phytomedicine*. 1994. 1(1). 25-31.
53. Al-Dabbagh B., Elhaty I.A., Elhaw M., Murali C., Al Mansoori A., Awad B., Amin A. Antioxidant and anticancer activities of chamomile (*Matricaria recutita* L.). *BMC Res Notes*. 2019. 12. 3. Published online 2019 Jan 3. doi: 10.1186/s13104-018-3960-y.
54. Carnat A., Carnat A.P., Fraisse D., Ricoux L., Lamaison J.L. The aromatic and polyphenolic composition of Roman chamomile tea. *Fitoterapia*. 2004. 75. 32-38. doi: 10.1016/j.fitote.2003.07.007.
55. Peña D., de Montes Oca N., Rojas S., Parra A., García G. Anti-inflammatory and anti-diarrheic activity of *Isocarpha cubana* Blake. *Pharmacologyonline*. 2006. 3. 744-749.
56. Sebai H., Jabri M.-A., Souli A., Rtibi K., Selmi S., Tebourbi O. et al. Antidiarrheal and antioxidant activities of chamomile (*Matricaria recutita* L.) decoction extract in rats. *J. Ethnopharmacol*. 2014. 152. 327-332. doi: 10.1016/j.jep.2014.01.015.
57. Zemestani M., Rafraf M., Asghari-Jafarabadi M. Chamomile tea improves glycemic indices and antioxidants status in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrition*. 2016. 32. 66-72. doi: 10.1016/j.nut.2015.07.011.
58. Patel D., Shukla S., Gupta S. Apigenin and cancer chemoprevention: progress, potential and promise. *Int. J. Oncol*. 2007. 30. 233-245.
59. Ranpariya V., Parmar S., Sheth N., Chandrashekar V. Neuroprotective activity of *Matricaria recutita* against fluoride-induced stress in rats. *Pharm. Biol*. 2011. 49. 696-701. doi: 10.3109/13880209.2010.540249.
60. Chandrashekar V., Halagali K., Nidavani R., Shalavadi M.H., Biradar B.S., Biswas D. et al. Anti-allergic activity of German chamomile (*Matricaria recutita* L.) in mast cell mediated allergy model. *J. Ethnopharmacol*. 2011. 137. 336-340. doi: 10.1016/j.jep.2011.05.029.
61. Gomes V.T.S., Gomes R.N.S., Gomes M.S., Joaquim W.M., Lago E.C., Nicolau R.A. Effects of *Matricaria Recutita* (L.) in the Treatment of Oral Mucositis. *ScientificWorld Journal*. 2018. 2018. 4392184. Published online 2018 Jun 12. doi: 10.1155/2018/4392184.
62. Silva N., Barbosa L., Seito L., Fernandes A. Junior. Antimicrobial activity and phytochemical analysis of crude extracts and essential oils from medicinal plants. *Nat. Prod. Res*. 2012. 26. 1510-1514. doi: 10.1080/14786419.2011.564582.

63. Amsterdam J.D., Shults J., Soeller I., Mao J.J., Rockwell K., Newberg A.B. Chamomile (*Matricaria recutita*) May Have Antidepressant Activity in Anxious Depressed Humans — An Exploratory Study. *Altern. Ther. Health Med.* Author manuscript; available in PMC 2013 Sep 1. Published in final edited form as: *Altern. Ther. Health Med.* 2012 Sep-Oct. 18(5). 44-49.
64. Pieroni A., Quave C., Nebel S., Heinrich M. Ethnopharmacology of the ethnic Albanians (Arbereshe) of northern Basilicata, Italy. *Fitoterapia.* 2002. 73. 217-241.
65. Bruni A., Ballero M., Poli F. Quantitative ethnopharmacological study of the Campidano Valley and Urzulei district, Sardinia, Italy. *J. Ethnopharmacol.* 1997. 57. 97-124.
66. Merzouki A., Ed-derfoufi F., Molero Mesa J. Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. II: Folk medicine in Ksar Lakbir district (NW Morocco). *Fitoterapia.* 2000. 71. 278-307.
67. DiStasi L.C., Oliveira G.P., Carvalhaes M.A., Queiroz-Junior M., Tien O.S., Kakinami S.H., Reis M.S. Medicinal plants popularly used in the Brazilian Tropical Atlantic Forest. *Fitoterapia.* 2002. 73. 69-91.
68. Uncini-Manganelli R.E., Tomei P.E. Ethnopharmacobotanical studies of the Tuscan Archipelago. *J. Ethnopharmacol.* 1999. 65. 181-202.
69. Vazquez F.M., Suarez M.A., Perez A. Medicinal plants used in the Barros Area, Badajoz Province (Spain) *J. Ethnopharmacol.* 1997. 55. 81-85.
70. Amsterdam J.D., Li Y., Soeller I., Rockwell K., Mao J.J., Shults J. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Oral *Matricaria recutita* (Chamomile) Extract Therapy for Generalized Anxiety Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* August 2009. Vol. 29. Issue 4. P. 378-382. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181ac935c.
71. Yamada K., Miura T., Mimaki Y. et al. Effect of inhalation of Chamomile oil vapour on plasma ACTH level in ovariectomized rat under restriction stress. *Biol. & Pharmacol. Bull.* 1996. 19. 1244-1246.
72. Zanolli P., Avallone R., Baraldi M. Behavioral characterization of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fitoterapia.* 2000. 71. S117-123.
73. Nakazawa T., Yasuda T., Ueda J. et al. Antidepressant-like effects of apigenin and 2,4,5-trimethoxycinnamic acid from *Perilla frutescens* in the forced swimming test. *Biol. Pharm. Bull.* 2003. 26. 4.
74. Reis L.S., Pardo P.E., Oba E. et al. *Matricaria chamomilla* CH12 decreases handling stress in Nelore calves. *J. Vet. Sci.* 2006. 7. 189-192.
75. European Medicines Agency. Assessment Report on *Passiflora incarnata* L. herba. Vol. 22. European Medicines Agency; Amsterdam, The Netherlands, 2014.
76. Miyasaka L.S., Atallah A.N., Soares B.G.O. *Passiflora* for anxiety disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. CD004518. doi: 10.1002/14651858.CD004518.pub2.
77. Movafegh A., Alizadeh R., Hajimohamadi F., Esfehani F., Nejafar M. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: A double-blind, placebo-controlled study. *Anesth. Analg* 2008. 106. 1728-1732. doi: 10.1213/ane.0b013e318172c3f9.
78. Patel S. *Passiflora incarnata* Linn: A phytopharmacological review. *Int. J. Green Pharm.* 2009. 3. 277-280. doi: 10.4103/0973-8258.59731.
79. Da Fonseca L.R., de Rodrigues R.A., de Ramos A.S., da Cruz J.D., Ferreira J.L.P., de Silva J.R.A., Amaral A.C.F. Herbal Medicinal Products from *Passiflora* for Anxiety: An Unexploited Potential. 2020. 2020. 6598434. Published online 2020 Jul 20. doi: 10.1155/2020/6598434.
80. Al-Kuraishy H., Alwindy S., Al-Gareeb A. Beneficial Neuro-Pharmacological Effect of Passionflower (*Passiflora incarnata* L.). *Online J. Neurol. Brain Disord.* 2020. 3. 285-289. doi: 10.32474/OJNBD.2020.03.000172.
81. WHO, *Passiflorae H. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants.* Geneva, Switzerland: World Health Organization Press, 2007. P. 257-267.
82. Appel K., Rose T., Fiebich B., Kammler T., Hoffmann C., Weiss G. Modulation of the γ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytother. Res. PTR.* 2011. 25. 838-843. doi: 10.1002/ptr.3352.
83. Grundmann O., Wang J., McGregor G.P., Butterweck V. Anxiolytic activity of a phytochemically characterized *Passiflora incarnata* extract is mediated via the GABAergic system. *Planta Med.* 2008. 74. 1769-1773. doi: 10.1055/s-0028-1088322.
84. Nassiri-Asl M., Zamansoltani F., Shariatirad S. Possible role of GABAA-Benzodiazepine receptor in anticonvulsant effects of Passipay in rats. *J. Chin. Integr. Med.* 2008. 6. 1170-1173. doi: 10.3736/jcim20081112.
85. Elsas S.-M., Rossi D.J., Raber J., White G., Seeley C.-A., Gregory W.L., Mohr C., Pfankuch T., Soumyanath A. *Passiflora incarnata* L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons in vitro, and show anxiogenic and anticonvulsant effects in vivo, varying with extraction method. *Phytomedicine.* 2010. 17. 940-949. doi: 10.1016/j.phymed.2010.03.002.
86. Holanda D.K.R., Wurlitzer N.J., Dionisio A.P. et al. Garlic passion fruit (*Passiflora tenuifolia* Killip): assessment of eventual acute toxicity, anxiolytic, sedative, and anticonvulsant effects using in vivo assays. *Food Research International.* 2020. 128. doi: 10.1016/j.foodres.2019.108813.108813.
87. Zhang J., He Y., Jiang X., Jiang H., Shen J. Nature brings new avenues to the therapy of central nervous system diseases—an overview of possible treatments derived from natural products. *Science China Life Sciences.* 2019. 62(10). 1332-1367. doi: 10.1007/s11427-019-9587-y.
88. Germán-Ponciano L.J., Puga-Olgún A., Roviroso-Hernández M.J., Caba M., Meza E., Rodríguez-Landa J.F. Differential effects of acute and chronic treatment with the flavonoid chrysin on anxiety-like behavior and fos immunoreactivity in the lateral septal nucleus in rat. *Acta Pharmaceutica.* 2020. 70. 387-397. doi: 10.2478/acph-2020-0022.
89. Alves J.S.F., Marques J.L., Demarque D.P. et al. Involvement of isoorientin in the antidepressant bioactivity of a flavonoid-rich extract from *Passiflora edulis* f. *flavicarpa* leaves. *Revista Brasileira de Farmacognosia.* 2020. 30. 240-250. doi: 10.1007/s43450-020-00003-
90. Janda K., Wojtkowska K., Jakubczyk K., Antoniewicz J., Skonieczna-Żydecka K. *Passiflora incarnata* in Neuropsychiatric Disorders — A Systematic Review. *Nutrients.* 2020 Dec. 12(12). 3894. Published online 2020 Dec 19. doi: 10.3390/nu12123894.
91. Kim G.-H., Lim K., Yang H.S., Lee J.-K., Kim Y., Park S.-K., Kim S.-H., Park S., Kim T.-H., Moon J.-S. et al. Improvement in neurogenesis and memory function by administration of *Passiflora incarnata* L. extract applied to sleep disorder in rodent models. *J. Chem. Neuroanat.* 2019. 98. 27-40. doi: 10.1016/j.jchemneu.2019.03.005.
92. Miroddi M., Calapai G., Navarra M., Minciullo P.L., Gange-mi S. *Passiflora incarnata* L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J. Ethnopharmacol.* 2013. 150. 791-804. doi: 10.1016/j.jep.2013.09.047.
93. Kim M., Lim H.-S., Lee H.-H., Kim T.-H. Role Identification of *Passiflora incarnata* Linnaeus: A Mini Review *J. Menopausal. Med.* 2017. 23. 156-159. doi: 10.6118/jmm.2017.23.3.156.
94. Zanolli P., Zavatti M. Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *J. Ethnopharmacol.* 2008. 116. 383-396. doi: 10.1016/j.jep.2008.01.011.
95. Ming Liu, Poul Erik Hansen, Genzhu Wang, Lin Qiu, Jianjun Dong, Hua Yin, Zhonghua Qian, Mei Yang, Jinlai Miao. *Pharmacologi-*

- cal Profile of Xanthohumol, a Prenylated Flavonoid from Hops (*Humulus lupulus*). *Molecules*. 2015 Jan. 20(1). 754-779. Published online 2015 Jan 7. doi: 10.3390/molecules20010754.
96. Meissner O., Haberlein H. Influence of xanthohumol on the binding behavior of GABAA receptors and their lateral mobility at hippocampal neurons. *Planta Med.* 2006. 72. 656-658. doi: 10.1055/s-2006-931609.
97. Di Sotto A., Checconi P., Celestino I., Locatelli M., Carissimi S., De Angelis M., Rossi V., Limongi D., Toniolo C., Martinoli L., Di Giacomo S., Palamara A.T., Nencioni L. Antiviral and Antioxidant Activity of a Hydroalcoholic Extract from *Humulus lupulus* L. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018. 2018. 5919237. Published online 2018 Jul 24. doi: 10.1155/2018/5919237.
98. Chadwick L.R., Pauli G.F., Farnsworth N.R. The pharmacognosy of *Humulus lupulus* L. (hops) with an emphasis on estrogenic properties. *Phytomedicine*. 2006. 13(1-2). 119-131. doi: 10.1016/j.phymed.2004.07.006.
99. Karabin M., Hudcova T., Jelinek L., Dostalek P. Biotransformations and biological activities of hop flavonoids. *Biotechnology Advances*. 2015. 33(6). 1063-1090. doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.02.009.
100. Inui T., Okumura K., Matsui H., Hosoya T., Kumazawa S. Effect of harvest time on some in vitro functional properties of hop polyphenols. *Food Chemistry*. 2017. 225. 69-76. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.01.002.
101. Hrnčič M.K., Španinger E., Košir I.J., Knez Ž., Bren U. Hop Compounds: Extraction Techniques, Chemical Analyses, Antioxidative, Antimicrobial, and Anticarcinogenic Effects. *Nutrients*. 2019 Feb. 11(2). 257. Published online 2019 Jan 24. doi: 10.3390/nu11020257.
102. Biendl M., Pinzl C. Hops and health Uses-Effects-History. 2nd updated ed. German Hop Museum Wonzach; Wonzach, Germany, 2013.
103. Bhattacharya S., Virani S., Zavro M., Haas G. Inhibition of *Streptococcus mutans* and Other Oral streptococci by hop (*Humulus lupulus* L.) constituents. *Econ. Bot.* 2003. 57. 118-125. doi: 10.1663/0013-0001(2003)057[0118:IOSMAO]2.0.CO;2.
104. Rozalski M., Micota B., Sadowska B., Stochmal A., Jedrek D., Wieckowska-Szakiel M., Rozalska B. Antiadherent and Antibiofilm Activity of *Humulus lupulus* L. Derived Products: New Pharmacological Properties. *Biomed. Res. Int.* 2013. 2013. doi: 10.1155/2013/101089.
105. Gerhauser C. Broad spectrum anti-infective potential of xanthohumol from hop (*Humulus lupulus* L.) in comparison with activities of other hop constituents and xanthohumol metabolites. *Mol. Nutr. Food Res.* 2005. 49. 827-831. doi: 10.1002/mnfr.200500091.
106. Hanske L., Hussong R., Frank N., Gerhäuser C., Blaut M., Braune A. Xanthohumol does not affect the composition of rat intestinal microbiota. *Mol. Nutr. Food Res.* 2005. 49. 868-873. doi: 10.1002/mnfr.200500048.
107. Yamaguchi N., Satoh-Yamaguchi K., Ono M. In vitro evaluation of antibacterial, anticollagenase, and antioxidant activities of hop components (*Humulus lupulus*) addressing acne vulgaris. *Phytomedicine*. 2009. 16. 369-376. doi: 10.1016/j.phymed.2008.12.021.
108. Favela-Hernández J.M.J., González-Santiago O., Ramírez-Cabrera M.A., Esquivel-Ferriño P.C., Camacho-Corona M.D.R. Chemistry and Pharmacology of *Citrus sinensis*. *Molecules*. 2016 Feb. 21(2). 247. Published online 2016 Feb 22. doi: 10.3390/molecules21020247.
109. Etebu E., Nwauzoma A.B. A review on sweet orange (*Citrus Sinensis* Osbeck): Health, diseases, and management. *Am. J. Res.* 2014. 2. 33-70.
110. Milind P., Chaturvede D. Orange: Range of benefits. *Int. Res. J. Pharm.* 2012. 3. 59-63.
111. Faturi C.B., Leite J.R., Alves P.B., Canton A.C., Teixeira-Silva F. Anxiolytic-like effect of sweet orange aroma in Wistar rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2010. 34. 605-609. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.02.020.
112. Pepe G., Pagano F., Adesso S., Sommella E., Ostacolo C., Manfra M., Chieppa M., Sala M., Russo M., Marzocco S., Campiglia P. Bioavailable *Citrus sinensis* Extract: Polyphenolic Composition and Biological Activity. *Molecules*. 2017 Apr. 22(4). 623. Published online 2017 Apr 15. doi: 10.3390/molecules22040623.
113. Gil-Izquierdo A., Gil M.I., Ferreres F., Tomás-Barberán F.A. In vitro availability of flavonoids and other phenolics in orange juice. *J. Agric. Food Chem.* 2001. 49. 1035-1041. doi: 10.1021/jf0000528.
114. Bouayed J., Hoffmann L., Bohn T. Total phenolics, flavonoids, anthocyanins and antioxidant activity following simulated gastrointestinal digestion and dialysis of apple varieties: Bioaccessibility and potential uptake. *Food Chem.* 2011. 128. 14-21. doi: 10.1016/j.foodchem.2011.02.052.
115. Rodríguez-Roque M.J., Rojas-Graü M.A., Elez-Martínez P., Martín-Belloso O. Soymilk phenolic compounds, isoflavones and antioxidant activity as affected by in vitro gastrointestinal digestion. *Food Chem.* 2013. 136. 206-212. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.07.115.
116. Karabagias I.K., Karabagias V.K., Riganakos K.A. Physico-Chemical Parameters, Phenolic Profile, In Vitro Antioxidant Activity and Volatile Compounds of *Ladastacho* (*Lavandula stoechas*) from the Region of Saidona. *Antioxidants*. 2019. 8(4). 80. <https://doi.org/10.3390/antiox8040080>.
117. Integrative Medicine Communications, Germany, American Botanical Council Expanded Commission E Monograph: "Lavender Flower" [(accessed on 18 October 2018)]. 2000 Available online: cms.herbalgram.org.
118. Park C.H., Park Y.E., Yeo H.J., Chun S.W., Baskar T.B., Lim S.S., Park S.U. Chemical Compositions of the Volatile Oils and Antibacterial Screening of Solvent Extract from Downy Lavender. *Foods*. 2019 Apr. 8(4). 132. Published online 2019 Apr 19. doi: 10.3390/foods8040132.
119. Bakkali F., Averbeck S., Averbeck D., Idaomar M. Biological effects of essential oils — A review. *Food Chem. Toxicol.* 2008. 46. 446-475. doi: 10.1016/j.fct.2007.09.106.
120. Djenane D., Aider M., Yangüela J., Idir L., Gómez D., Roncalés P. Antioxidant and antibacterial effects of *Lavandula* and *Mentha* essential oils in minced beef inoculated with *E.coli* O157: H7 and *S.aureus* during storage at abuse refrigeration temperature. *Meat Sci.* 2012. 92. 667-674. doi: 10.1016/j.meatsci.2012.06.019.
121. Kim N.-S., Lee D.-S. Comparison of different extraction methods for the analysis of fragrances from *Lavandula* species by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr.* 2002. 982. 31-47. doi: 10.1016/S0021-9673(02)01445-0.
122. Lopes C.L., Pereira E., Soković M., Carvalho A.M., Barata A.M., Lopes V., Rocha F., Calhella R.C., Barros L., Ferreira I.C.F.R. Phenolic Composition and Bioactivity of *Lavandula pedunculata* (Mill.) Cav. Samples from Different Geographical Origin. *Molecules*. 2018 May. 23(5). 1037. Published online 2018 Apr 28. doi: 10.3390/molecules23051037.
123. Costa P., Gonçalves S., Valentão P., Andrade P.B., Almeida C., Nogueira J.M., Romano A. Metabolic profile and biological activities of *Lavandula pedunculata* subsp. *lusitanica* (Chaytor) Franco: Studies on the essential oil and polar extracts. *Food Chem.* 2013. 141. 2501-2506. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.05.055.
124. Zuzarte M., Gonçalves M., Cruz M., Cavaleiro C., Canhoto J., Vaz S., Pinto E., Salgueiro L. *Lavandula luisieri* essential oil as a source of antifungal drugs. *Food Chem.* 2012. 135. 1505-1510. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.05.090.

125. Sienkiewicz M., Głowacka A., Kowalczyk E., Wiktorowska-Owczarek A., Józwiak-Bębenista M., Łysakowska M. The biological activities of cinnamon, geranium and lavender essential oils. *Molecules*. 2014. 19. 20929-20940. doi: 10.3390/molecules191220929.
126. Kageyama A., Ueno T., Oshio M., Masuda H., Horiuchi H., Yokogoshi H. Antidepressant-like effects of an aqueous extract of lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.) in rats. *Food Sci. Technol. Res.* 2012. 18. 473-479. doi: 10.3136/fstr.18.473.
127. Koulivand P.H., Khaleghi Ghadiri M., Gorji A. Lavender and the nervous system. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2013. 2013. 681304. doi: 10.1155/2013/681304.
128. Kovatcheva E.G., Koleva I.I., Ilieva M., Pavlov A., Mincheva M., Konushlieva M. Antioxidant activity of extracts from *Lavandula vera* MM cell cultures. *Food Chem.* 2001. 72. 295-300. doi: 10.1016/S0308-8146(00)00229-6.
129. Adersen A., Gauguin B., Gudiksen L., Jäger A.K. Screening of plants used in Danish folk medicine to treat memory dysfunction for acetylcholinesterase inhibitory activity. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006. 104(3). 418-422. doi: 10.1016/j.jep.2005.09.032.
130. Radu (Lupoae) S.D., Mihalcea L., Aprodu I., Socaci S.A., Cotârleş M., Enachi E., Crăciunescu O., Barbu V., Oancea A., Dulf F.V., Alexe P., Bahrim G.E., Râpeanu G., Stănciuc N. Fostering Lavender as a Source for Valuable Bioactives for Food and Pharmaceutical Applications through Extraction and Microencapsulation. *Molecules*. 2020 Nov. 25(21). 5001. Published online 2020 Oct 28. doi: 10.3390/molecules25215001.
131. Al-Badani R.N., da Silva J.K.R., Mansi I., Muharam B.A., Setzer W.N., Awadh Ali N.A. Chemical composition and biological activity of *Lavandula pubescens* essential oil from Yemen. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. 2017. 20(2). 509-515. doi: 10.1080/0972060x.2017.1322538.
132. Baptista R., Madureira A.M., Jorge R. et al. Antioxidant and antimycotic activities of two native *Lavandula* species from Portugal. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015. 2015. 10. doi: 10.1155/2015/570521.570521.
133. Ali-Shtayeh M.S., Jamous R.M. Traditional Arabic Palestinian Herbal Medicine, TAPHM. Til, Nablus, Palestinian: Biodiversity and Environmental Research Center (BERC). 2008.

Отримано/Received 30.08.2021

Рецензовано/Revised 10.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.09.2021 ■

Information about authors

I.L. Vysochyna, MD, PhD, Professor, Head of Department of family medicine, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: vysochnail@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3532-5035>.
 V.V. Kramarchuk, Assistant at the Department of family medicine, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: vvkram@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4224-6493>
 T.O. Yashkina, Assistant at Department of family medicine, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: tiya2006@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1747-4849>

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.L. Vysochyna, V.V. Kramarchuk, T.O. Yashkina
 Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Post-viral fatigue syndrome in children: does it need to be treated?

Abstract. Acute respiratory viral diseases continue to dominate among the causes for seeking medical help. In the pediatric population, about 60 % of cases have a recurrent course, which in turn often leads to the development of post-viral asthenic syndrome. In such children, one can find rapid fatigability, attention disorders and inability to concentrate, impaired information processing, emotional lability, and sleep disorders. All this disrupts the usual way of life of both the child and his relatives that undoubtedly requires the treatment of this condition and complete restoration of the state of the body after episodes of acute respiratory diseases. Phytotherapy has found its place in the management of children with post-viral asthenia due to the polyvalence of the pharmacological action, proven efficiency, safety of long-term therapy with phytopreparations and economic attractiveness for the majority of the population. In modern realities, phytotherapy is used as a reductive therapy, which makes up for the lack of products of intermediate metabolism in the body; as detoxification therapy that

provides adsorption or chemical binding of exo- and endotoxins, increasing the body's resistance to them and stimulating the excretory systems. It is important to use the neurotropic, immunotropic, hormone-like action of biologically active substances of plants; natural compounds, actively modifying the functions of regulatory systems, have prospects in the treatment of complex diseases. Analysis of the search databases PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, RSCI, Index Copernicus, BMJ, MEDLINE on the possibility of use, efficacy and safety of phytocomponents of Alleva in children of different ages with symptoms of post-viral asthenia allowed to ensure the application of this drug to control manifestations of asthenic syndrome. The article analyzes the options for correcting childhood asthenia with dry concentrates of linden flowers, lemon balm, chamomile, extracts of passionflower, hop, orange tree and lavender.

Keywords: post-viral fatigue syndrome; review; phytotherapy; children

УДК 616-003.747.81-06:616.155.194-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.6.2021.241724>Никитюк С.О.¹, Боднарчук Р.В.², Боярчук О.Р.¹, Левенець С.С.¹, Долинна М.В.²¹ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», м. Тернопіль, Україна²КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня», м. Тернопіль, Україна

Гематологічні прояви трихобезоару в дитини

Резюме. Актуальність. Трихобезоар — це щільне утворення в шлунку людини, що складається з проковтнутого волосся, частинок їжі і шлункового слизу. Іноді воно переміщується в початковий відділ тонкого кишечника. За своєю клінічною картиною дуже схоже на пухлину, тому необхідне проведення ретельної діагностики.

Матеріали та методи. Наведено випадок тяжкої білково-вітаміно-залізодефіцитної анемії у дівчинки 5 років на тлі трихобезоару. **Результати.** Стан дитини тяжкий, обумовлений клінікою білково-залізодефіцитної анемії надтяжкого ступеня. Під час перебування в лікарні стан дівчинки різко погіршився через швидке наростання слабкості і блідості шкірних покривів, анасарки. У зв'язку з критичним наростанням анемічного синдрому постало питання про необхідність гемотрансфузії та подальшого оперативного втручання. **Висновки.** Особливістю наведеного випадку є критичне наростання анемії за відсутності класичних ознак гемолізу на тлі хронічного порушення харчування та психосоматичних розладів. Таким чином, слід формувати настороженість у педіатрів щодо трихобезоару та підвищувати рівень знань про правильний діагностичний алгоритм у таких випадках.

Ключові слова: дитина; трихобезоар; діагностичний алгоритм; показання до лікування

Вступ

Трихобезоар — це щільне утворення в шлунку людини, що складається з проковтнутого волосся, частинок їжі і шлункового слизу [1–3]. Іноді воно переміщується в початковий відділ тонкого кишечника [4, 5]. За своєю клінічною картиною дуже схоже на пухлину, тому необхідне проведення ретельної діагностики [6–8]. У статті наведено надзвичайно рідкісне клінічне спостереження трихобезоара шлунка великого розміру у дівчинки 5 років. Особливостями даного випадку були надтяжка білково-вітаміно-залізодефіцитна анемія та відставання в психомоторному розвитку.

Клінічний випадок

Дитина (хлопчик) надійшла у ВАІТ КНП «ТОДКЛ» ургентно переводом із гематологічного відділення КНП «ТМДКЛ» з клінікою білково-залізодефіцитної анемії надтяжкого ступеня. При надходженні скарги на різку блідість шкіри, виражені набряки на обличчі, тулубі і кінцівках, загальну в'ялість, відмову від

їжі. Блідість шкіри від народження, не обстежувалась. За останній тиждень до надходження блідість шкіри посилилась, з'явилися набряки, відмова від їжі. За 1 день лікування у ВАІТ стан стабілізувався, дитина переведена в онкогематологічне відділення ТОДКЛ, де 8 днів проводилось консервативне лікування і дообстеження.

На момент надходження у ВАІТ загальний стан дитини тяжкий. Хлопчик притомний, млявий. Виражена воскоподібна блідість шкірних покривів. Із анамнезу: від народження страждає на вроджену двобічну сліпоту, має неврологічні порушення, розлади психологічного розвитку, трихотіломанію.

Профілактичні щеплення отримав за індивідуальним графіком. У контакті з інфекційними хворими протягом 21 дня не перебував.

Об'єктивно. Температура тіла 38,3 °С. Менінгеальні симптоми негативні. Зіниці D = S, фотореакція жвава. Дихання самостійне, ритмічне, вільне через верхні дихальні шляхи. ЧД 24 за 1 хв. Кашель вологий. Аускульт-

тативно над легеньми вислуховувалося жорстке дихання, крепітуючі хрипи справа. SpO₂ 98–99 %. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені, систолічний шум в II точці. ЧСС 136 за 1 хв, пульс задовільних властивостей. АТ 115/65 мм рт.ст. Живіт симетричний, піддутий, при пальпації болючість у ділянці лівого підребер'я. Печінка +1,5 см. Селезінка пальпувалася на рівні нижнього краю грудної клітки. Виражені набряки на обличчі, тулубі і кінцівках, загальна млявість, відмова від їжі. Фізіологічні відправлення не порушені.

На ЕФГДС 15.03.2021 виявлено великий трихобезоар шлунка.

Група крові: В (III) Rh (+) позитивна.

Для діагностики стану було зроблено обстеження в динаміці.

Зміни показників у динаміці наведено у табл. 1–3.

Повторна ЕФГДС: даних щодо шлунково-кишкової кровотечі на час огляду немає.

На підставі проведеного клініко-лабораторного дослідження було встановлено *клінічний діагноз*:

Основний: трихобезоар шлунка.

Ускладнення: дефіцитна анемія надтяжкого ступеня. Білково-енергетична недостатність III ст., з асцитичним і загальнонабряковим синдромом, період стабілізації. Холестатичний гепатит.

Супутний: розлади психомовленнєвого розвитку, трихотиломанія. Синдром емоційно-вольової нестійкості.

Ан. калу, копрограма: неоформл., мазеподіб., глинистий, трипсин (+), прихована кров — різко позитивна, жовчні кислоти відсутні, мила небагато, слиз — помірна к-сть, епіт. кл. 0–1 у п/з, лейкоц. 1–2 у п/з, ер. 0–1–3 у п/з, яйця гельмінтів — не виявлено.

Ан. калу на ентеробіоз: яйця гостриків — не виявлено.

Бакпосів калу 13.03.2021: *E. coli* × 10⁵/л, *Klebsiella* × 10³/л.

Експрес-тест на SARS-CoV-2 у матері і дитини 09.03.2021 — негативний.

Лікування

Режим — ліжковий.

1. У БАІТ у день надходження (10.03.2021): альбумін в/в 100 мл, ер. маса В (III) Rh (+) 2 рази по 70 мл в/в струм., в/в інфузійна терапія (р-н Рінгера 200 мл + фурсемід 0,5 мл), діацеф 0,5 × 2 р/д в/в. В онкогематологічному відділенні (11.03–18.03.2021): в/в інфузійна терапія (альбумін 10% (3 рази), ер. маса В(III) Rh(+) 1 раз (15.03.2021), глюкоза 5%, 10%, NaCl 0,9%, 10%, глутаргін 4%, р-н Рінгера, фурсемід, KCl 4%, реосорбілакт) 6 днів, *per os* мальтофер краплі, ентерожерміна, креон, фолієва к-та.

2. 19.04.2021 операція під загальним знеболюванням: верхньосередина лапаротомія, гастротомія, видалення трихобезоару.

Після адекватної доопераційної підготовки дитина 19.03.2021 переведена в хірургічне відділення і 19.03.2021 виконана операція: гастротомія, видалення трихобезоару [9, 10]. П/о період 4 дні у БАІТ, 23.03.2021 для подальшого лікування переведена в хірургічне відділення. Проводилась 4 дні в/в інфузійна, антибактері-

альна, симптоматична терапія. З 23.03.2021 поступово розпочато ентеральне годування, спочатку через дуоденальний зонд, пізніше, з 25.03.2021, із різка адаптованими сумішами, далі — діетстіл № 2.

3. У післяопераційному періоді отримував у БАІТ (19–23.04.2021) консервативне лікування: ШВЛ 1 день, назогастральна декомпресія 4 дні, ентеральне годування через дуоденальний зонд з 4-го дня, в/в інфузійна терапія (глюкоза 5%, 40%, MgSO₄ 25%, NaCl 0,9%, 10%, віт. С 5%, глюконат Са 10%, KCl 4%, гепарин, лазикс, аміноплазмаль, криоплазма В (III), реосорбілакт), знеболювання (анальгін, димедрол, інфулган), антибіотики (амоксил К 19–28.03.2021, амікацин 19–25.03.2021, флюконазол 22–25.03.2021), у відділенні хірургії додатково 4 дні аналогічна в/в інфузійна терапія, мальтофер краплі, креон, фолієва к-та, інновітум, урсофальк *per os*. Проводились щоденно перев'язки з розчином брильянтового зеленого.

Їжу толерує, проявів дисфункції немає. П/о рана зажила первинним натягом під в/ш швом. 01.04.2021 у задовільному стані дитина виписана додому. Перед випискою консультована низкою суміжних спеціалістів (гастроентеролог, гематолог, невролог, психіатр, генетик).

Обговорення

Найбільш часто така проблема зустрічається у дітей, особливо у дівчаток з довгим волоссям [2, 3, 11]. Це основна причина появи волоссяних грудок. До групи ризику входять діти від восьми років, у яких є шкідлива звичка жувати кінчики свого волосся. Це може бути обумовлено наявністю у дитини таких порушень психіатричного характеру: істерична поведінка; порушення інтелектуального розвитку; психічні відхилення; самоагресія (проявляється в вириванні власного волосся); нав'язливі думки [12, 13].

Безоари — це сторонні предмети, які утворюються в шлунку після потрапляння туди компонентів, які він не може перетравити [14, 16]. Згодом вони накопичуються і формують грудку. Склад і розмір грудок різний. Така грудка може з часом збільшуватися. Бували випадки, коли вона заповнювала усю порожнину шлунка. Види безоарів: фіто-, трихо-, шелак-, пікс-, себо-, гемато-, лакто-, псевдо-, полібезоари [19].

У деяких ситуаціях може виникати тяжкість, особливо це проявляється відразу після вживання їжі. Коли утворення починає збільшуватися в розмірах, його «поведінка» копіює пухлину [17]. Відбувається перекриття входу в дванадцятипалу кишку, а перетравлена їжа зі шлунка надходить туди дуже повільно. Унаслідок цього людина відчуває печію, ниючий біль у животі; з'являється відрижка; нудота, навіть якщо їжа була приготовлена з якісних продуктів і правильно; блювання [19]. Якщо блювання сильне, то конгломерат все одно не може вийти назовні: вихід перегороджує круговий м'яз. Він розташовується в місці переходу стравоходу в шлунок.

Є провідна ознака, яка може свідчити про таку патологію: це анемія [18]. За рекомендаціями ВООЗ (1973) [18], нормальними показниками Hb для венозної крові в дітей до 6 років слід вважати 110 г/л, а

для дітей старше 6 років — 120 г/л. Проте при дослідженні периферичної крові ці показники мають бути на 10–20 % вищими (120 та 130 г/л відповідно). Лабораторні ознаки залізодефіцитної анемії: зниження Hb, кольорового показника (нижче за 0,8), рівня сироваткового заліза (нормативні значення для новонароджених — 5,0–19,3 мкмоль/л, для дітей старше 1 міс. — 10,6–33,6 мкмоль/л), коефіцієнта насичення плазми

трансферином (нижче 17 %), вмісту сидеробластів у кістковому мозку (нижче за 10 %); підвищення загальної та латентної залізо зв'язувальної здатності сироватки (нормальні значення — 40,6–62,5 мкмоль/л та не менше 47 мкмоль/л відповідно) [19–21].

До числа постійних симптомів відносяться кваші-оркор, набряки, відставання в рості, атрофія м'язів зі збереженням підшкірно-жирового шару, відставання

Таблиця 1. Показники загального аналізу крові пацієнта в динаміці

Дата	Показники, одиниці
10.03.2021	Er $1,63 \times 10^{12}$ /л, Hb 34 г/л, Tr 194×10^9 /л, Ht 0,095, Lei $15,79 \times 10^9$ /л, е. 1, п. 17, с. 61, л. 17, м. 4, ШОЕ 7 мм/год
14.03.2021	Er $2,44 \times 10^{12}$ /л, Hb 63 г/л, тривалість кровотечі 1'00", згортання 3'15" — 4'30", Lei $3,4 \times 10^9$ /л, е. 6, п. 7, с. 42, л. 41, м. 4, ШОЕ 3 мм/год
18.03.2021	Er $5,00 \times 10^{12}$ /л, Hb 121 г/л, Tr 416×10^9 /л, Ht 0,36, Lei $9,3 \times 10^9$ /л, е. 5, п. 11, с. 33, л. 42, м. 9, ШОЕ 6 мм/год, тривалість кровотечі 1'00", згортання 3'40" — 4'40"
29.03.2021	Er $3,46 \times 10^{12}$ /л, Hb 91 г/л, Lei $9,64 \times 10^9$ /л, е. 4, п. 2, с. 54, л. 37, м. 8, тривалість кровотечі 1'00", згортання 3'15" — 4'30", ШОЕ 22 мм/год

Таблиця 2. Показники біохімічного аналізу крові пацієнта в динаміці

Показник, одиниці	Дата	10.03.2021	12.03.2021	18.03.2021	25.03.2021
Глюкоза, ммоль/л		4,3	5,1	4,05	3,17
Загальний білок, г/л		32,8	37,84	52,9	10,4
Загальний білірубін, мкмоль/л		10,2	8,0	10,0	14,0
Білірубін непрямий, мкмоль/л		–	–	21,2	–
АлАТ, МО/л		12,6	16,13	38,8	67,1
АсАТ, МО/л		19,8	33,99	48,6	105,3
Креатинін, мкмоль/л		51,9	73,32	23,5	23,0
Сечовина, ммоль/л		6,5	4,6	2,32	4,15
Амілаза, од/л		20,2	12,16	13,1	16,4
Ca ²⁺ (іонізований), ммоль/л		1,01	1,15	2,15	2,67
K ⁺ (іонізований), ммоль/л		4,0	4,2	4,37	4,61
Na ⁺ (іонізований), ммоль/л		126,5	128,5	133,3	128,9
Fe, мкмоль/л		–	–	13,1	–
СРБ, мг/л		–	–	0,60	–
Mg ²⁺		–	0,71	0,64	–
Залізо зв'язуюча здатність сироватки, мкмоль/л		44,1	–	–	–
ЛФ		270	324,0	95,2	190,3
СІ		108,6	–	–	97,6
ЛДГ		–	–	259,9	–
Протромбіновий час, с		11,7	–	11,6	–
Протромбін Квіка, %		105,2	–	106,8	–
Тромбіновий час, с		11,5	–	10,0	–
АЧТЧ, с		17,9	–	20,9	–
МНВ		1,06	–	1,05	–
Фібрин плазми, г/л		2,8	–	2,6	–

в нервово-психічному розвитку (тетрада Джеліфара). Набряки спочатку з'являються на зовнішній стороні стоп, потім поширюються на гомілки, стегна, сідниці, іноді вони зустрічаються на гомілках і нижній частині тіла, іноді — на ділянці грудей. Відставання в рості і масі тіла стає помітним в ранньому періоді лікування, коли починають зменшуватися набряки, оскільки їх наявність зазвичай маскує зазначені симптоми [22–24].

Психіка хворих на квашіоркор має свої особливості: у них на обличчі годинами зберігається «маска» страждання, відзначаються млявість, загальмованість, апатія, відсутність інтересу до оточуючих, тривале хникання, знаходження немов у стані летаргічного заціпеніння. Діти, хворі на квашіоркор, починають розмовляти пізніше, ніж здорові діти. Одними із постнатальних причин тяжкого ступеня залізодефіцитної анемії є тривалі чи хронічні соматичні захворювання, що необхідно од-

разу діагностувати і провести негайну корекцію анемії та виявити етіологічні чинники. Не завжди діагностика анемічного синдрому проста і доступна [24]. Причини, через які порушується метаболізм заліза в організмі, патогенетично складні і багатofакторні. До числа постійних симптомів відносяться набряки, відставання в рості, атрофія м'язів зі збереженням підшкірно-жирового шару [22].

Патогенез білково-дефіцитної анемії пов'язаний із зниженням продукції нирками еритропоєтинів з наступним зменшенням еритропоезу. Дефіцит білка відображається на активності ферменту, призводить до зниження процесів всмоктування в кишечнику заліза і вітамінів. Врешті-решт білково-дефіцитна анемія маніфестує як залізодефіцитна і В₁₂-фолієводефіцитна анемія [18].

Квашіоркор вражає дітей від 12 до 48 міс. життя. Спочатку розвиваються набряки стоп, потім гомілок, можуть бути набряки внутрішніх органів, субатрофія м'язів, порушення психіки (сонливість, апатія, загальмованість) [23]. Анемія при квашіоркорі досягає вираженого ступеня (гемоглобін 40–60 г/л). Часто анемія нормоцитарна, рідше мікроцитарна або макроцитарна. Діагностичний алгоритм лікаря повинен бути спрямо-



Рисунок 1



Рисунок 2

Таблиця 3. Зміни печінки за даними УЗД

11.03.2021	Печінка збільшена, середньозерниста, однорідна, ехогенність звичайна, права доля — 84 мм. Жовчний міхур не збільшений, стінки 2 мм, не ущільнені, перегини в ділянці дна, шийки. Підшлункова залоза 16 × 8 × 17 мм, ехогенність підвищена, структура середньозерниста, гомогенна. Селезінка не збільшена, 67 × 36 мм, ехогенність звичайна. Права нирка 65 × 30 мм. Ліва нирка 59 × 27 мм, контури рівні, положення типове, ЧМС без ознак дилатації
12.03.2021	У підпечінковому та селезінковому просторі, між петлями кишечника та в ділянці ОМТ — наявність вільної рідини
15.03.2021	Роздугі петлі нижніх відділів кишечника, кількість вільної рідини збільшилась
18.03.2021	Кількість вільної рідини значно зменшилась
30.03.2021	Варіант норми, вільної рідини не виявлено

ваний на діагностику трихобезоару [11, 13] і на виключення можливих ускладнень, в тому числі анемії.

Діагностичний алгоритм у пацієнтів із підозрою на трихобезоар

— Пальпація. Допомагає, коли розмір конгломерату в шлунку досить великий. Крім того, слід враховувати, що він рухливий [25].

— Контрастний рентген. З його допомогою можна виявити утворення, не характерні для порожнини шлунка [25].

— Гастроскопія. Це теж дієвий метод, який допомагає зі стовідсотковою точністю встановити правильний діагноз. Для цього застосовують ендоскоп, який досліджує внутрішні органи зсередини. Крім того, що ендоскопічне дослідження дозволить визначити наявність, розмір і консистенцію конгломерату, з його допомогою можна дослідити і стан слизової оболонки [14, 16].

— УЗД. Метод застосовується в тому випадку, коли хворому протипоказана рентгеноскопія [10].

Лікування зазвичай має на меті проведення оперативного втручання з видалення конгломерату зі шлунка. Для цього хірург розрізає орган і видаляє грудку. Власне грудку можна видалити в процесі проведення гастроскопії. Але її виявлення буде спонтанним, тому що таке дослідження проводиться з метою виявлення зовсім іншої патології. Для видалення використовуються спеціальні маніпулятори.

Висновки

Особливістю наведеного випадку є критичне наростання анемії за відсутності класичних ознак гемолізу на тлі хронічного порушення харчування та психосоматичних розладів. Таким чином, слід формувати настороженість у педіатрів щодо трихобезоару та підвищувати рівень знань про правильний діагностичний алгоритм у таких випадках. Даний випадок демонструє вибір оптимальної тактики при діагностиці та хірургічному лікуванні дитини з трихобезоаром великого розміру.

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

Інформація про внесок кожного автора. *Никитюк С.О.* — концепція роботи, збирання матеріалів, написання тексту; *Боярчук О.Р.* — аналіз отриманих даних, написання та редагування тексту; *Боднарчук Р.В.* — аналіз отриманих даних, збирання матеріалів, написання та редагування тексту; *Левенець С.С.* — пошук літератури; *Долинна М.В.* — збирання матеріалів та аналіз отриманих даних.

Список літератури

1. Wang C.-K., Chen J.-C., Chang F.-Y. A giant trichobezoar in a young girl. A case report. 2020. № 61(2). P. 241-242. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.09.011>
2. Al-Mouakeh A., Nour Shashaa M., Zakaria Brimo Alsaman M., Zazo A., Alkarrash M. shadi, Zazo R., Niazi A. Trichobezoar in a young girl caused by ingestion of bristles brush for more than a decade. A case re-

port. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2019. № 6. P. 48-50. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.05.045>

3. Соколов Ю.Ю., Стоногин С.В., Коровин С.А. и др. Наблюдение трихобезоара желудка и синдрома Рапунцель у 9-летней девочки. Клинический случай. *Педиатрия*. 2019. № 4. С. 58-61. doi: 10.26442/26586630.2019.4.190692.

4. Dayasiri K., Rodrigues A., Lee A. Rapunzel syndrome presenting as acute pancreatitis, hypoproteinaemia and subsequent distal intestinal obstruction. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*. 2020. Vol. 59. <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2020.101507>

5. Schwartzman J. Trichobezoar. *The Journal of Pediatrics*. 1937. Vol. 11(5). P. 691-696. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(37\)80009-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(37)80009-8)

6. Woo Y.L. Bezoar as a cause of jejunal afferent loop mass after pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2021. Vol. 85. doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106177

7. Balawender K., Pliszka A., Możdżeń K., Klos M., Ogorzałek A., Grabarek B.O. Bezoars — Nonspecific symptoms, difficult diagnosis, simple treatment. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106379>

8. Mohsin F., Ambusaidi S., Al-Yaqoubi M. Gastric bezoar. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2020. № 7(4). P. 199-200. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2020.05.002>

9. Agha R.A., Sohrabi C., Mathew G., Franchi T., Kerwan A. Wytyczne PROCESS 2020: Aktualizacja consensus preferred reporting of case series in surgery (PROCESS). *Int. J. Surg*. 2020. № 84. P. 231-235. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.11.005.

10. Siegel M.J., Lee E.Y. Paediatric bowel and mesentery. Third Edition: *Clinical Ultrasound*. 2011. Chapter 70. P. 1383-1405. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3131-1.00070-5>

11. Snorrason I., Ricketts E.J., Stein A.T., Björngvinsson T. Trichophagia and trichobezoar in trichotillomania. A narrative mini-review with clinical recommendations. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*. 2021. № 31. <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2021.100680>

12. Hisamuddin K., Brandt C.P. Hairball in the Stomach. A Case of Gastric Trichobezoar. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008. № 6(3). P. xxviii-xxviii. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.12.013>

13. Hwalla S., Saikaly E., Kyriakos S.M., El Hajj I. Endoscopically managed sunflower bezoar. *Laparoscopic, Endoscopic and Robotic Surgery*. 2020. P. 48-51. <https://doi.org/10.1016/j.iers.2020.03.003>

14. Mezooff E.A., Mezooff A.G. 29 — Bezoars. In: R. Wyllie, J.S. Hyams, M. Kay, eds. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease (sixth edition)*. Elsevier, 2021. P. 303-306. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-67293-1.00029-3>

15. Bo Shen. Endoscopic evaluation of bezoars and foreign bodies in inflammatory bowel diseases. *Atlas of Endoscopy Imaging in Inflammatory Bowel Disease*. Academic Press. 2020. P. 561-569. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814811-2.00037-2>

16. Волобуев Н.Н., Мошко Ю.А., Воробец И.М. и др. Безоары желудочно-кишечного тракта. *Крымский терапевтический журнал*. 2011. № 1. С. 46-54.

17. Nasri Baongoc, Calin Marius, Shah Ajay, Gilchrist Brian. A rare cause of small bowel obstruction due to bezoar in a virgin abdomen. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2016. № 19. P. 144-146. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.12.039>

18. World Health Organization. Iron deficiency anemia: Assessment, prevention and control. Geneva: WHO, 2001. 114 p.

19. Волосовець О.П., Нагорна Н.В., Кривопустов С.П. та ін. Діагностика та терапія дефіцитних анемії у дітей. *Донецьк*, 2007. 39 с.

20. Сенаторова Г.С., Николаева О.В., Максеева Н.И. Еритропоез у дітей у нормі та при патології. Вінниця: Нова Книга, 2010. 88 с.

21. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги — залізодефіцитна анемія: наказ № 709 МОЗ України від 02.11.2015 р. https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_709_ukrmd_zda

22. Назаренко О.Н., Юрчик К.В., Дмитрачков В.В. Диагностика и коррекция белково-энергетической недостаточности и нарушений трофологического статуса у детей: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2020. 47 с.

23. Grellety E., Golden M.H. Severely malnourished children with a low weight-for-height have a higher mortality than those with a low

mid-upper-arm-circumference: I. Empirical data demonstrates Simpson's paradox. *Nutr. J.* 2018. № 17(1). P. 79. doi: 10.1186/s12937-018-0384-4

24. Майданник В.Г., Бурлай В.Г., Гнатейко О.З. та ін. Пропедевтична педіатрія. Вінниця: Нова Книга, 2012. 880 с.

25. Oh S.H., Hwan N., Park M.H., Park D.G. Bezoar — induced small bowel obstruction. *J. Korean Soc. Coloproctol.* 2012. № 28. P. 89-93. doi: 10.3393/jksc.2012.28.2.89

Отримано/Received 19.07.2021

Рецензовано/Revised 02.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.08.2021 ■

Information about authors

Svitlana Nykytyuk, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: androx@tdmu.edu.ua; orcid.org/0000-0003-3146-9664; Web of Science Researcher ID Q-6886-2016

Roman Bodnarchuk, Doctor of surgical department, Ternopil Regional Children's Hospital, Ternopil, Ukraine

Oksana Boyarchuk, MD, PhD, Head of the Department of Pediatrics with Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: boyarchuk@tdmu.edu.ua

Sofiya Levenets, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: Levenetss@tdmu.edu.ua

Maria Dolynna, Head of the hematology department, Ternopil Regional Children's Hospital, Ternopil, Ukraine; e-mail: mariaddinna65@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.

Authors' contribution. Nykytyuk S.O. — conception of the work, collecting material, writing the text; Boyarchuk O.R. — analysis of the data obtained, writing and previewing the text; Bodnarchuk R.V. — analysis of the data obtained, writing and previewing the text, collecting the material; Levenets S.S. — search for literature resources; Dolynna M.V. — collecting the material and analysis of the data obtained.

S.O. Nykytyuk¹, R.V. Bodnarchuk², O.R. Boyarchuk¹, S.S. Levenets¹, M.V. Dolynna²

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

²Ternopil Regional Children's Clinical Hospital, Ternopil, Ukraine

Hematological manifestations of trichobezoar in a child

Abstract. Background. Trichobezoar is a dense compound in the human stomach, consisting of swallowed hair, food particles, and gastric mucus. Sometimes it passes into the initial part of the small intestine. Its clinical picture is very similar to that of a tumor, so it is necessary to conduct a thorough diagnosis. **Materials and methods.** The article deals with a case of severe protein-vitamin-iron deficiency anemia in a 5-year-old girl on the background of trichobezoar. **Results.** The child's condition is severe due to the clinical picture of iron-protein-deficiency anemia of a very severe degree. During her stay in the hospital, the girl's condition deteriorated

sharply due to the rapid increase in weakness and pallor of the skin, anasarca. Due to the critical growth of the anemic syndrome, the question of the need for blood transfusion and further surgery arose.

Conclusions. The peculiarity of this case is a critical increase in anemia in the absence of classic signs of hemolysis on the background of chronic eating and psychosomatic disorders. Thus, it is necessary to form vigilance in pediatricians to trichobezoar and increase the level of knowledge about the correct diagnostic algorithm in such cases.

Keywords: child; trichobezoar; diagnostic algorithm; indications for treatment



Клінічний випадок маніфестації туберозного склерозу в дитини

Резюме. Ми навели інформацію щодо поширеності, етіології і патогенезу туберозного склерозу — рідкісного спадкового захворювання, в основі якого лежить генетична мутація в генах *TSC1* і *TSC2*. Розглянуті клініко-морфологічні прояви захворювання, згідно з оновленими діагностичними критеріями, затвердженими Міжнародною консенсусною конференцією туберозного склерозу у 2012 році, а також коротко описані лікувальна тактика і прогноз для пацієнтів. З огляду на те, що туберозний склероз є рідкісним захворюванням із поліморфною клінічною картиною (можуть уражатися шкіра, центральна нервова система, нирки, серцево-судинна система, інші органи та системи) і маніфестацією в різний час у пацієнтів, а також на невисоку обізнаність лікарів первинної ланки (особливо педіатрів, які частіше можуть зіткнутися з дитиною з першими проявами туберозного склерозу) і вузькопрофільних спеціалістів, часто встановлення правильного діагнозу може потребувати багато років із появи перших симптомів, що може призвести до погіршення стану здоров'я пацієнтів і зниження загальної якості життя у зв'язку з розвитком ускладнень, яких можна було уникнути. Проведено аналіз власного клінічного спостереження туберозного склерозу в дитини, яка перебувала на стаціонарному лікуванні в КНП «Обласна клінічна дитяча лікарня Кіровоградської обласної ради», із детальним описом перебігу захворювання, починаючи з моменту до народження пацієнтки, коли були запідозрені перші симптоми під час УЗ-скринінгу, а також поточного стану дитини на момент написання статті з наведенням результатів додаткових інструментальних досліджень. Ураховуючи, що захворювання в пацієнтки було запідозрено ще антенатально, встановлення правильного діагнозу не потребувало багато часу, але не у всіх пацієнтів захворювання маніфестує так рано, тому так важливо зберігати настороженість щодо туберозного склерозу та інших спадкових захворювань.

Ключові слова: туберозний склероз; діти; клінічний випадок

Туберозний склероз (ТС) — це рідкісне спадкове захворювання з групи факоматозів, вперше згадане у 1880 році французьким неврологом Désiré-Magloire Bourneville, який описав клінічні прояви в пацієнта з ураженням головного мозку, використавши термін «склерозуючі тубери». ТС може проявлятися широким спектром клінічних ознак, у тому числі уражати шкірні покриви, мозок, серце, нирки, а також інші внутрішні органи, і значно погіршує якість життя пацієнтів і скорочує його тривалість за умов відсутності адекватного лікування. Також є характерною значна гетерогенність симптомів ТС у різних органах — пере-

біг може значно відрізнятися навіть у близькоспоріднених родичів [2].

Частота захворювання, за різними джерелами, може коливатися від 1 : 5800 до 1 : 10 000 випадків [1, 3].

Причиною ТС вважається виникнення гетерозиготної мутації в генах *TSC1* чи *TSC2* внаслідок мутації *de novo* або успадкування від одного з батьків, які також мають дану мутацію. Дані гени відповідають за синтез специфічних білків-регуляторів — гамартину і туберину, які в комплексі можуть інгібувати проходження сигналу по сигнальному шляху mTOR, що регулює базові аспекти поведінки клітини, такі як ріст

(збільшення маси) і проліферація (поділ), залежно від її енергетичного статусу, наявності/браку амінокислот, сигналів від факторів росту та інших зовнішніх і внутрішніх факторів [6, 10].

Вважається, що розвиток туберів/гамартом потребує двох мутацій, одна із них у першій алелі є успадкованою, а інша виникає як соматична мутація в іншій алелі вже після народження. Мутація в гені TSC2 асоційована з тяжчим перебігом порівняно з TSC1 [7].

Основні клінічні прояви ТС:

- ураження центральної нервової системи;
- субепіндимальна гігантоклітинна астроцитоза;
- кортикальні тубери;
- субепіндимальні вузлики;
- лінії міграції білої речовини головного мозку;
- ураження внутрішніх органів, у тому числі серця (рабдоміоми), нирок (ангіоміоліптоми, множинні ниркові кісти), легень (лімфангіолейоміоматоз), зорового апарату (множинні гамартоми сітківки), інших органів і систем (нениркові гамартоми);

- ураження шкірних покривів та їх похідних (ділянки депігментації шкіри, точкові ураження шкіри за типом конфетті, ангіофіброми обличчя, фіброзні бляшки голови, ділянки «шагреневої шкіри», точкові ушкодження емалі зубів, навколонігтьові фіброми, інтраоральні фіброми).

Ушкодження шкіри та її похідних спостерігаються практично в 100 % хворих із підтвердженим діагнозом ТС, найчастіше відзначається депігментація шкіри. Жодне з них не становить загрози здоров'ю чи життю пацієнта, проте можуть призводити до косметичних дефектів шкіри і погіршувати якість життя хворого.

Основними неврологічними проявами ТС є епілептичні напади, що спостерігаються в 70–90 % усіх хворих [4]. Напади зазвичай з'являються в перші три роки життя дитини, маніфестуючи інфантильними і фокальними судомами. В половині усіх хворих відзначаються затримка фізичного і психомовленнєвого розвитку, легка чи помірно виражена розумова відсталість. У 40–50 % пацієнтів можуть спостерігатися симптоми поведінкових розладів за типом РАС. У медичній літературі використовується абревіатура TAND (TSC-Associated Neuropsychiatric Disorder — ТС-асоційований психоневрологічний розлад) — термін, що включає функціональні і клінічні прояви мозкової дисфункції, у тому числі поведінкові, неврологічні, розумові, нейропсихологічні і психосоціальні ускладнення в пацієнтів із ТС [1, 8].

Інші прояви захворювання — рабдоміоми серця становлять собою доброякісні утвори, що, проте, можуть призводити до порушення гемодинаміки і потребувати оперативного втручання.

Ураження з боку нирок — ангіоміоліптоми, кісти нирок — часте ускладнення, що, за деякими даними, є другою за частотою причиною передчасної смерті у хворих на ТС. Основні ускладнення — заочеревинна чи внутрішньониркова кровотеча, як гостра, так і хронічна, рідше зустрічається нирковоклітинна онкоцистома, а також непухлинне ураження нирок — фокаль-

ний сегментарний гломерулосклероз. Ці зміни можуть призводити до прогресування ниркової недостатності, однак загалом термінальна хронічна ниркова недостатність виникає не часто [9].

Офтальмологічні ускладнення. Гамартоми сітківки можуть виявлятися у 30–50 відсотків пацієнтів, частіше є двосторонніми і множинними, клінічно себе проявляти можуть вже в новонароджених. У більшості пацієнтів ураження не призводить до серйозних порушень зору.

Діагностика захворювання відбувається згідно з оновленими критеріями 2012 року, ухваленими другою Інтернаціональною колегіальною конференцією з ТС.

До великих критеріїв ТС відносять [3, 6]:

- плями депігментації (3 і більше, діаметром більше 5 мм);

- ангіофіброми (3 і більше) чи фіброзні бляшки голови;

- навколонігтьові фіброми (2 і більше);

- ділянки «шагреневої шкіри»;

- множинні гамартоми сітківки;

- кортикальна дисплазія;

- субепіндимальні вузлики;

- субепіндимальна гігантоклітинна астроцитоза;

- рабдоміома серця;

- лімфангіолейоміоматоз;

- ангіоміоліптоми нирок (2 і більше).

До малих критеріїв ТС відносять [3, 6]:

- ураження шкіри за типом конфетті;

- точкові дефекти емалі (2 і більше);

- інтраоральні фіброми (2 і більше);

- ділянки депігментації сітківки;

- множинні кісти нирок;

- нениркові гамартоми.

Згідно з даними критеріями, для установлення діагнозу ТС необхідна наявність однієї значимої мутації в гені TSC1 чи TSC2 або ж наявність двох великих критеріїв чи одного великого і двох малих. Запідозрити діагноз можна за наявності в пацієнта одного великого і двох малих критеріїв [3].

Для установлення діагнозу необхідно провести ретельний огляд пацієнта на наявність зовнішніх фенотипових ознак захворювання згідно з критеріями діагностики, ретельно зібрати сімейний анамнез, а також провести додаткові методи дослідження: ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини і нирок; ЕхоКГ для виключення рабдоміоми; МРТ-обстеження голови для виявлення туберів у головному мозку; за потреби — інші дослідження, що можуть допомогти встановити діагноз, у тому числі і молекулярно-генетичне дослідження для виявлення мутації в генах TSC1 і TSC2.

Лікування ТС як захворювання, що може одночасно уражати багато органів і систем, потребує мультидисциплінарного підходу і включає спостереження в таких спеціалістів, як невролог, кардіолог, онколог, дерматолог, нефролог, офтальмолог і генетик. Медикаментозне лікування передбачає прийом протисудомних препаратів відповідно до індивідуальної чутливості пацієнта; також добре себе зарекомендували

препарати, дія яких заснована на інгібіції активації комплексу mTOR (препарат сиролімус), надмірна активація якого і лежить в основі патогенезу більшості клінічних проявів ТС [8].

Клінічний випадок. Хотіли б представити вашій увазі випадок спостереження за пацієнткою А. віком 1 рік і 3 місяці, яка спостерігається в Кіровоградській обласній клінічній дитячій лікарні з діагнозом «туберозний склероз».

Відомо, що пробанд від 3-ї вагітності, 3-х пологів. Усі вагітності від одного батька. Від 1-ї вагітності — хлопець, 6,5 року, здоровий, фізичний і психомовленнєвий розвиток згідно з віком, зі слів матері, наявна ділянка депігментації на лівій щоці. Дитина не обстежувалася в генетика. Від 2-ї вагітності — хлопець, 4,5 року, фізичний і психомовленнєвий розвиток згідно з віком, у генетика також не обстежувався.

Пробанд, дівчинка, народилася від 3-ї вагітності, 3-х пологів. Вагітність перебігала на фоні анемії 1 ст., на зберіганні мати не перебувала. На облік у жіночу консультацію стала в 13 тижнів. Вік обох батьків 26 років. У терміні 25 тижнів при проведенні планового УЗД-обстеження були виявлені множинні утвори в порожнині серця, запідозрено рабдоміоми, матір направлена в Київ в ДУ «НПМЦ дитячої кардіології і кардіохірургії», повторно консультувана в терміні гестації 34 тижні, висновок: вагітність одним жи-

вим плодом терміном 34 тижні вагітності. У плода множинні гіперехогенні утвори в порожнині лівого та правого шлуночків (рабдоміоми?). Імовірність поєднання рабдоміом з патологією головного мозку (ТС) — 90 %.

Вплив шкідливостей: вживання алкоголю, тютюнокуріння, професійні, побутові шкідливості під час вагітності мати заперечує.

Спадковість у батьків пробанда: вроджена вада серця не уточнена в сестри матері пробанда, затримка психомовленнєвого розвитку в племінника матері пробанда, ДЦП — в іншого племінника.

Пологи в перинатальному центрі на 40–41-му тижні вагітності, самостійні. Вага при народженні — 3750 г, довжина тіла — 51 см, за Апгар — 8/9 балів. Дівчинка перебувала сумісно з матір'ю, вигодовування грудне + докорм. Обстежена: ЕхоКГ — множинні рабдоміоми серця, відкрите овальне вікно (ВОВ); УЗД органів черевної порожнини — дифузні зміни печінки без збільшення розмірів, лівосторонній гідронефроз I–II ступеня. У віці 6 діб була переведена в КНП «Обласна клінічна дитяча лікарня Кіровоградської обласної ради» (КНП «ОКДЛ КОР») із матір'ю, де перебувала протягом 12 діб. Консультувана кардіологом: множинні рабдоміоми серця, ВОВ; урологом: лівобічний гідронефроз; окулістом: патології не виявлено; неврологом: гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи, синдром загальномо- зкових порушень.

У віці 46 діб дитина повторно була консультувана спеціалістами ДУ «НПМЦ дитячої кардіології і кардіохірургії». Установлений діагноз: множинні рабдоміоми в порожнині серця без обструкції кровообігу. ВОВ. Рекомендована консультація спеціалістів обласної лікарні для виключення конкуруючої позасерцевої патології. Проведене МРТ-обстеження голови: МРТ-картина туберозного склерозу (множинні тубери в кортикальних, субкортикальних відділах і глибоких відділах білої речовини обох півкуль головного мозку).

У віці 2,5 місяця дитина повторно була госпіталізована в КНП «ОКДЛ КОР» у супроводі анестезіолога з діагнозом: вроджена вада серця: множинні рабдоміоми серця, судомний синдром, гідронефроз лівої нир-

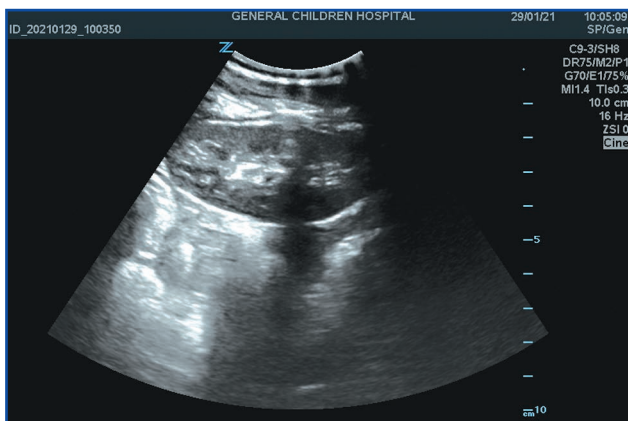


Рисунок 1. УЗД нирки пацієнтки

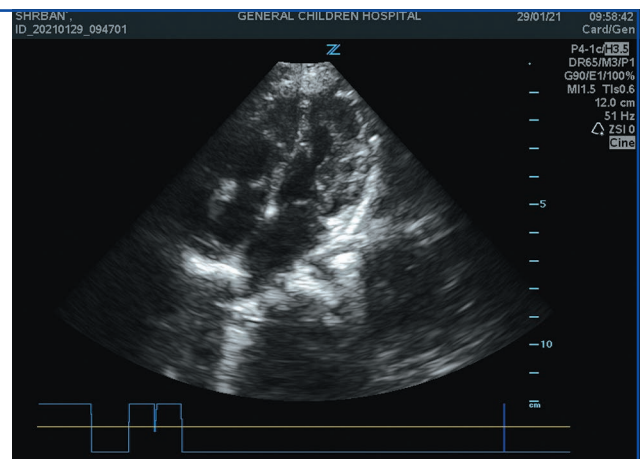
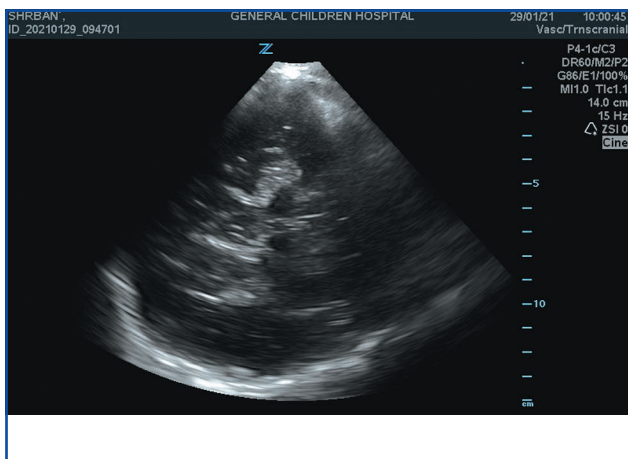


Рисунок 2. ЕхоКГ пацієнтки, звертають на себе увагу численні рабдоміоми

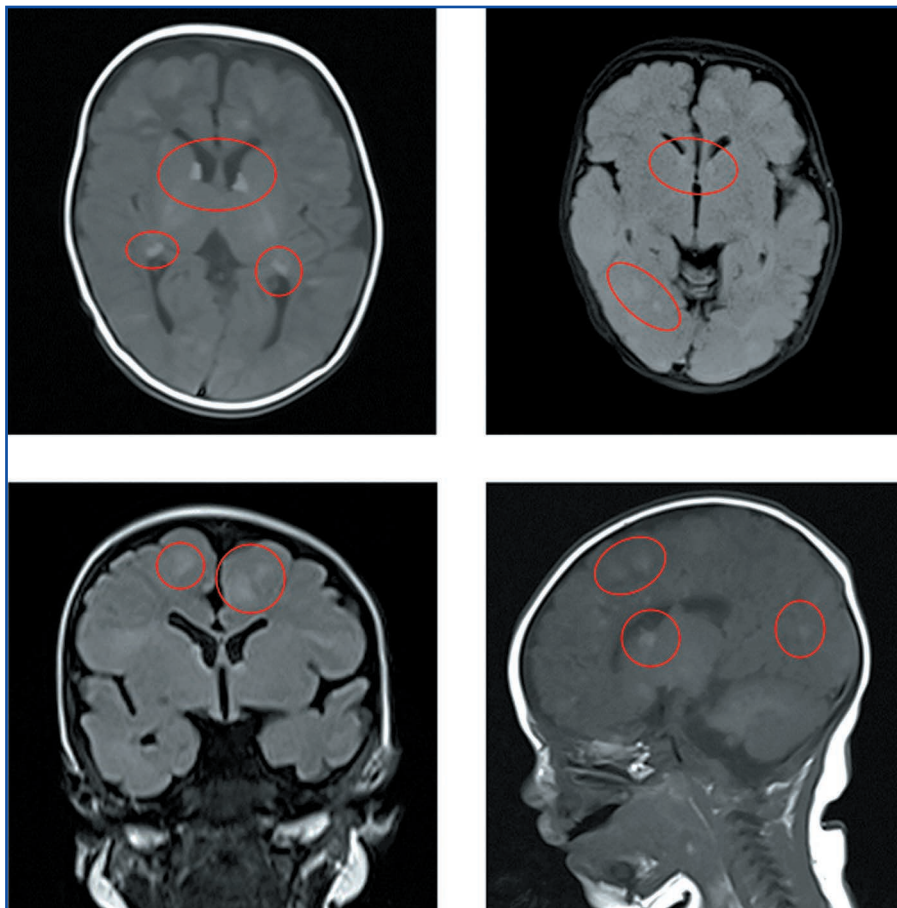


Рисунок 3. Численні зони посиленого сигналу кори і в білій речовині півкуль на МРТ головного мозку



Рисунок 4. Загальний вигляд пацієнтки А. (звертають на себе увагу численні ділянки депігментації на животі, у нижній третині грудної клітки, на сідницях; гемангіома в ділянці грудної клітки праворуч)

ки, госпіталізована у відділення анестезіології та інтенсивної терапії. Мати висловлювала скарги на судоми, в'ялість, блювання після їжі, неспокій. Після стабілізації загального стану переведена в кардіоревматологічне відділення. Обстежена: ЕхоКГ — множинні рабдоміоми в порожнині серця без обструкції кровотоку. ЕЕГ: зареєстровані практично постійні білатерально-синхронні комплекси, що розцінено як епіактивність; генетик: туберозний склероз. Дитині було призначено депакін у дозі 60 мг 3 рази на добу тривало, діакарб 1/4 табл. 2 рази на добу, аспаркам 1/3 табл. 3 рази на добу, видано направлення в ДУ «НПМЦ дитячої кардіології і кардіохірургії» та до генетика НДСЛ «Охматдит» із метою встановлення діагнозу, вирішення подальшої тактики ведення й експертних питань.

Висновок ДУ «НПМЦ дитячої кардіології і кардіохірургії»: множинні рабдоміоми в порожнині правого шлуночка з невеликою обструкцією кровотоку в легеневу артерію, рекомендоване спостереження за місцем проживання. Висновок НДСЛ «Охматдит», спеціалізованого медико-генетичного центру: туберозний склероз, автосомно-домінантний тип успадкування, нова мутація. Рекомендоване оформлення соціальної допомоги строком до 18 років.

У віці 9 місяців дитина повторно надійшла до КНП «ОКДЛ КОР» зі скаргами на судоми, підвищення температури тіла, госпіталізована в інфекційне відділення. Обстежена спеціалістами: невролог: ВАР ГМ — факоматоз, ТС, симптоматична епілепсія, часті міоклонічні напади. Кардіолог: ВАР ГМ — факоматоз, ТС, множинні рабдоміоми в порожнині вихідного тракту правого шлуночка; окуліст: незначна ангіопатія ОО; ЕЕГ: поодинокі специфічні ЕЕГ-феномени. Скореговано протисудомне лікування, при-

значено депакін у дозі 70 мг 3 рази на добу, 1 місяць, із контролем ЕЕГ після лікування для корекції дозування; сабрил 500 мг — 1/4 табл. 2 рази на добу, тривало.

Об'єктивно: на момент першого огляду лікарем-генетиком дитини віком 2 місяці серед очевидних фенотипових ознак відзначалися такі: ангіоми блідо-червоного і червоного кольорів, розташовані в ділянці верхнього плечового поясу, а також на правій сідниці, голубуваті склери, випинання лобних горбів, ділянки депігментації не візуалізувалися. У віці 8 місяців: численні ділянки депігментації діаметром 1 см і більше на тулубі, в паху; одна з гемангіом, описана вище; на правій руці поява ущільнення під незміненою шкірою. У віці 11 місяців з'явилося ущільнення на шії праворуч під незміненою шкірою, неbolуче.

На момент останнього огляду під час планової госпіталізації в неврологічному відділенні у віці 1 року і 3 місяців: вага 12 кг (85–97-й перцентиль за вагою). Дитина самостійно сидить, стоїть, активно повзає, пробує ходити. Вимовляє окремі слова, активно лепече. Судом на фоні прийому препаратів не відзначалося. Фенотипово: високий лоб, ангіома в ділянці грудної клітки праворуч, численні ділянки депігментації на шкірі, їх кількість порівняно з попереднім оглядом збільшилася, ущільнення на шкірі. Отримує лікування: депакін 75 мг 2 рази на добу тривало, сабрил 500 мг — 1/2 табл. 2 рази на добу тривало.

Дані обстежень:

— **УЗД органів черевної порожнини:** структурних змін органів черевної порожнини не виявлено.

— **УЗД нирок:** розширення верхньої чашки праворуч.

— **ЕЕГ:** позитивна динаміка у вигляді часткового регресу епіактивності.

— **ЕхоКГ:** множинні рабдоміоми вихідного тракту правого шлуночка з невеликою обструкцією кровотоку в легеневу артерію.

Висновки

Таким чином, правильна і своєчасна діагностика синдрому туберозного склерозу в дітей і дорослих пацієнтів може становити значний виклик для лікарів не тільки первинної ланки, а й лікарів-спеціалістів різних профілів, оскільки ТС є полісистемним захворюванням, і перед тим як буде встановлено діагноз, дитина може бути проконсультована декількома спеціалістами. У даної пацієнтки діагноз був запідозрений ще до народження завдяки проведеному УЗ-скринінгу, а після народження — підтверджений виявленими іншими великими критеріями — наявністю туберів у головному мозку й уражень шкіри. Проте не завжди рабдоміоми діагностуються вчасно, і першими клінічними проявами будуть зміни шкірних покривів, що можуть бути не розпізнані лікарями-педіатрами і призводити до відтермінування призначення необхідного лікування, погіршення якості життя та зниження його тривалості.

Подібний клінічний випадок, так званий «складний пацієнт», на наш погляд, має спостерігатися мультисистемною командою лікарів-фахівців, що сприяє своєчасному уточненню діагнозу, призначенню додаткових обстежень, правильному лікуванню та нагляду за дитиною.

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

Список літератури

1. Northrup H., Koenig M.K., Pearson D.A. et al. Tuberous Sclerosis Complex. 1999, Jul 13 [Updated 2020, Apr 16]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/>
2. Kingswood, J.C., d'Augères, G.B., Belousova, E. et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) — baseline data on 2093 patients. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017. 12. 2. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0553-5>.
3. Northrup H., Krueger D.A. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr. Neurol.* 2013 Oct. 49(4). 243–254. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001. PMID: 24053982; PMCID: PMC4080684.
4. Portocarrero Larissa Karine Leite, Quental Klicia Novais, Samorano Luciana Paula, Oliveira Zilda Najjar Prado de, Rivitti-Machado Maria Cecilia da Matta. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *An. Bras. Dermatol.* [Internet]. 2018 June [cited 2021, Apr 07]. 93(3). 323–331. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186972>.
5. van Eeghen A.M., Black M.E., Pulsifer M.B., Kwiatkowski D.J., Thiele E.A. Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex. *Eur J. Hum. Genet.* 2012 May. 20(5). 510–515. doi: 10.1038/ejhg.2011.241. Epub. 2011, Dec 21. PMID: 22189265; PMCID: PMC3330219.
6. Казицька Н.М., Дуленко Н.В. Маніфестація туберозного склерозу (хвороби Бурневілья — Прінгла) у новонародженої дитини. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2016. Т. 6(№ 3). С. 93–97.
7. Zeng L.H., Rensing N.R., Zhang B., Gutmann D.H., Gambello M.J., Wong M. Tsc2 gene inactivation causes a more severe epilepsy phenotype than Tsc1 inactivation in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Hum. Mol. Genet.* 2011, Feb 1. 20(3). 445–454. doi: 10.1093/hmg/ddq491. Epub. 2010, Nov 9. PMID: 21062901; PMCID: PMC3016907.
8. Feliciano D.M. The Neurodevelopmental Pathogenesis of Tuberous Sclerosis Complex (TSC). *Front. Neuroanat.* 2020. 14. 39. doi: 10.3389/fnana.2020.00039.
9. O'Callaghan F.J., Noakes M.J., Martyn C.N., Osborne J.P. An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex. *BJU Int.* 2004 Oct. 94(6). 853–857. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.05046.x. PMID: 15476522.
10. Lipton J.O., Sahin M. The neurology of mTOR. *Neuron.* 2014, Oct 22. 84(2). 275–291. doi: 10.1016/j.neuron.2014.09.034. Epub. 2014, Oct 22. PMID: 25374355. PMCID: PMC4223653.

Отримано/Received 21.08.2021

Рецензовано/Revised 06.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 13.09.2021 ■

Information about authors

Chorny Yu.A., geneticist at the advisory-polyclinic department, Kirovohrad Children's Regional Hospital, Kropyvnytskyi, Ukraine; e-mail: ura23.09@gmail.com; phone: +380975810826; <https://orcid.org/0000-0002-4262-4941>.

Samoilenko I.H., PhD in medicine, Associate Professor, Head of the Department of pediatrics, neonatology and pediatric infections, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine; e-mail: igrisa1963@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5175-5644>.

Tolmachova Yu.S., doctor of functional diagnostics of ultrasound cabinet, Kirovohrad Children's Regional Hospital, Assistant at the Department of pediatrics, neonatology and pediatric infections, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine; e-mail: lifedoc@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3232-7959>.

Dziuba O.O., senior lecturer at the Department of pediatrics, neonatology and pediatric infections, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine, e-mail: pediater_ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5853-8319>.

Bilanenko V.A., children's anesthesiologist of Kirovohrad Children's Regional Hospital, Assistant at the Department of pediatrics, neonatology and pediatric infections, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine; e-mail: sbilanenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2435-9849>.

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.

Yu.A. Chorny^{1,2}, I.H. Samoilenko², Yu.S. Tolmachova^{1,2}, O.O. Dziuba^{1,2}, V.A. Bilanenko^{1,2}

¹MNPE "Children's Regional Hospital" at Kirovohrad Regional Council, Kropyvnytskyi, Ukraine

²Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine

Clinical case of manifestation of tuberous sclerosis in a child

Abstract. We have provided information about prevalence, etiology and pathogenesis of the tuberous sclerosis complex, a rare hereditary disease, caused by genetic mutation in TSC1 and TSC2 genes. Clinical and morphological manifestations of the disease were considered, according to updated diagnostic criteria, approved by the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference, as well as management of patients and prognosis were briefly described. Given that tuberous sclerosis is a rare disease with a polymorphic clinical picture (may affect the skin, central nervous system, kidneys, cardiovascular system, other organs and systems) and the manifestation at different times, and taking into account a low awareness of primary care physicians (especially pediatricians, who are more likely to face a child with the first signs of tuberous sclerosis) and specialist physicians, the correct diagnosis may often require years from the emergence of the first symptoms

and lead to a deterioration in the health of patients and reducing the overall quality of life due to the development of complications that could be avoided. Our own clinical observation was performed of the tuberous sclerosis complex in a girl, who was treated in the MNPE "Children's Regional Hospital" at Kirovohrad Regional Council, with a detailed description of the course of the disease, starting before the patient's birth when the first symptoms were suspected during ultrasound screening, as well as the child's current state; we have also presented the results of additional instrumental researches. Given that the disease in the girl was suspected before her birth, establishing the correct diagnosis did not require a lot of time, but not in all patients the disease manifests so early, therefore, it is important to preserve the alertness regarding tuberous sclerosis complex and other hereditary diseases.

Keywords: tuberous sclerosis complex; children; clinical case

Регуляція вмісту мікроРНК. Частина 3. Циркадні механізми. Однонуклеотидні поліморфізми генів мікроРНК

Резюме. В науковому огляді наведений процес регуляції вмісту мікроРНК — асоціація активності експресії мікроРНК із циркадними ритмами функціонування організму та залежність від наявності однонуклеотидних поліморфізмів генів. Для написання статті виконувалася 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 молекулярної архітектури циркадних годинників ссавців, що обумовлені дією зміни дня і ночі, світла і темряви. Зазначено, що порушення циркадних ритмів організму асоційоване з розвитком ожиріння, цукрового діабету, депресії, серцево-судинної патології та пухлин. Також відомо, що порушення циркадного ритму активності функцій печінки призводить до розвитку метаболічних розладів і, зокрема, до виникнення неалкогольної жирової хвороби печінки, діабету й ожиріння. Зазначено, що мікроРНК є факторами, що визначають функціонування механізмів циркадного ритму, а експресія деяких з них високозалежна від часу доби. У статті відображено, що на сьогодні ідентифіковано більш ніж 240 однонуклеотидних поліморфізмів генів і рідкісних мутацій в *pr*- і *pre*- і зрілих мікроРНК-послідовностях. Відомо, що однонуклеотидні поліморфізми генів першої групи (*pr*- і *pre*-мікроРНК) перешкоджають звичайному процесу матурації мікроРНК. Однонуклеотидні поліморфізми генів другої групи (*seed*-ділянки) призводять до порушення взаємодії мікроРНК з мРНК-мішенями. Встановлена асоціація між генетичними поліморфізмами мікроРНК та різними захворюваннями людини, в тому числі з хворобами гепатобіліарної системи. Таким чином, активність експресії мікроРНК визначає функціонування механізмів циркадного ритму організму ссавців, а експресія деяких з них високозалежна від часу доби. Звичайному процесу матурації мікроРНК перешкоджають однонуклеотидні поліморфізми генів першої групи (*pr*- і *pre*-мікроРНК). До порушення взаємодії мікроРНК з мРНК-мішенями призводять однонуклеотидні поліморфізми генів другої групи. Порушення циркадних ритмів і генетичні поліморфізми мікроРНК асоційовані з розвитком різних патологічних станів та захворювань людини, в тому числі захворювань гепатобіліарної системи.

Ключові слова: мікроРНК; циркадні механізми; однонуклеотидні поліморфізми генів мікроРНК; огляд

Вступ

Активність експресії мікроРНК асоційована з циркадними ритмами функціонування організму і залежить від наявності однонуклеотидних поліморфізмів (single nucleotide polymorphisms — SNP) [4, 39].

Циркадні механізми

Циркадний ритм організму ссавців визначений дією зміни дня і ночі, світла і темряви. Основним

морфологічним субстратом, що синхронізує функціональну активність всіх органів і систем з часом доби, є супрахізматичне ядро гіпоталамуса, що сприймає сигнали, викликані фоторецепцією сітківки ока. Порушення супрахізматичного ядра гіпоталамуса призводить до активації факторів транскрипції CLOCK (clock circadian regulator), ARNTL1 (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like), які, утворюючи комплекс, зв'язуються зі специфічними елементами ДНК E-boxes

(5'-CACGTG-3') і E'-boxes (5'-CACGTT-3') промоторів генів-мішеней: тактових циркадних регуляторів (period circadian regulator — PER) 1 і 2 та криптохромних циркадних регуляторів (cryptochrome circadian regulator — CRY) 1 і 2, продукти яких пригнічують транскрипційну активність генів CLOCK, ARNTL1, формуючи мережу негативних зворотних зв'язків, що отримала назву «транскрипційно-поступальний контур зворотного зв'язку» (transcriptional-translational feedback loop — TTFL). Активність факторів транскрипції CLOCK і ARNTL1 супроводжується посиленням транскрипції й інших циркаднозалежних генів (рис. 1) [3, 6, 10, 12, 15, 33].

Порушення циркадних ритмів асоційоване з розвитком ожиріння, цукрового діабету, депресії, серцево-судинної патології та пухлин [8, 22]. Відомо, що основні клітинні функції гепатоцитів, процеси автофагії, обмін речовин у печінці, в тому числі ліпідний обмін та обмін жовчних кислот, регулюються циркадними годинниками, які, в свою чергу, пов'язані з функціонуванням мікробіому кишечника [8]. Порушення циркадного ритму активності функцій печінки призводить до розвитку метаболічних розладів і, зокрема, до виникнення неалкогольної жирової хвороби печінки, діабету та ожиріння [21, 28]. Встановлено, що у нока-

утних мишей Arntl^{-/-} спостерігаються гіперглікемія, гіпоінсулінемія, зниження вмісту жиру в організмі в поєднанні зі збільшенням концентрації циркулюючих тригліцеридів, вільних жирних кислот і холестерину. Підвищення рівня циркулюючих жирних кислот у нокаутних мишей Arntl^{-/-} супроводжується відкладенням надлишкового жиру в печінці і скелетних м'язах [30]. У мишей з мутантним геном Clock $\Delta 19/\Delta 19$ спостерігаються знижені рівні експресії та/або порушення фазових флуктуацій експресії генів, що залучені в передачу сигналів інсуліну (InsR, Irs2, Pi3K p85, Akt2), обміну глюкози (Glut2, Gck) і розвиток β -острівців (CyclinD1, Gsk3 β , Hnf4 α , Hnf1 α , Pdx1, NeuroD1). Порушення активності гена Clock призводить до розвитку гіперфагії, ожиріння, гіперліпідемії, гіперглікемії, гіпоінсулінемії та стеатозу печінки [20]. Нокаут генів Cry1 і Cry2 у мишей супроводжується гіперглікемією та гіперкортикостеронемією [17]. Дослідження, проведені на людях, встановили асоціацію гіперглікемії з SNP rs11605924 гена CRY2 [27].

Протеїни REV-ERB і ROR, що функціонують як транскрипційні репресор і активатор відповідно, контролюють циркадну експресію численних генів-мішеней, що беруть участь у метаболізмі ліпідів. Так, встановлено, що нокаут гена Rev-erb α —/— у мишей супро-

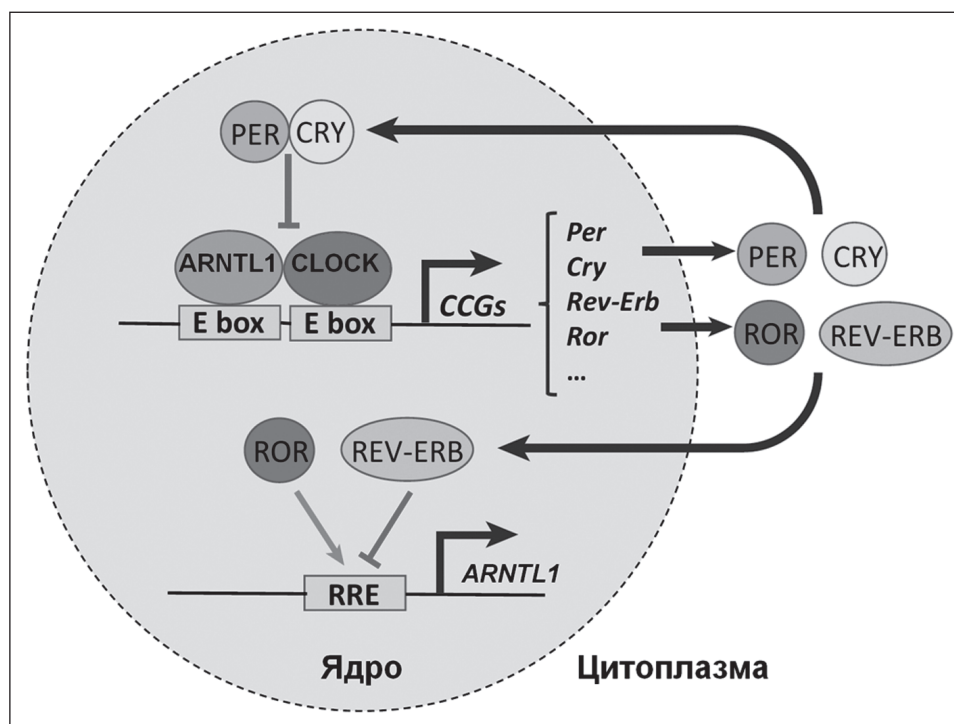


Рисунок 1. Молекулярна архітектура циркадних годинників ссавців [12]
Примітка: молекулярні годинники ссавців містять позитивне плече (CLOCK і ARNTL1) і негативне плече (PER і CRY). Основні циркадні фактори транскрипції CLOCK і ARNTL1, зв'язуючись з промоторними мотивами E-box, індують транскрипцію контрольованих часом генів (clock-controlled genes, CCG). У групі CCG вони активують основні регулятори циркадних генів PER і CRY. Протеїни PER і CRY, імпортуючись в ядро клітини, пригнічують активність транскрипції E-box-залежного комплексу CLOCK — ARNTL1. Гетеродимер CLOCK — BMAL1 також індуює транскрипцію генів REV-ERB і ROR, які регулюють експресію гена ARNTL1: ROR стимулює, а REV-ERB блокує транскрипцію ARNTL1, діючи через елементи ROR (RORE).

воджується високим рівнем ліпопротеїнів дуже низької щільності, що пов'язано зі збільшенням експресії гена ApoC-III у печінці. Водночас у мишей з мутантним геном Rora (Rora^{sg/sg}, миша staggerer) навіть при збільшеному обсязі їжі спостерігаються низький рівень жирових відкладень, зменшені в обсязі адипоцити як коричневої, так і білої жирової тканини, відносно низький рівень тригліцеридів і високий рівень резистентності до розвитку стеатозу печінки [31].

Останнім часом отримані незаперечні наукові докази, що свідчать про те, що мікроРНК є факторами, які визначають функціонування механізмів циркадного ритму, а експресія деяких із них високозалежна від часу доби (рис. 2) [1, 7, 35, 36, 40].

МікроРНК можуть безпосередньо регулювати активність експресії генів ядра циркадних годинників. МікроРНК, зокрема miR-152, miR-142-3p, miR-494, miR-165b і miR-135a, ідентифіковані як регуля-

тори добової активності генів *Arntl1*, *Clock*, *Per2*, *Rora* і *Rorb* [29].

Згідно з даними Young-Ji Na та співавт. [23], циркадний характер експресії характерний для 85 (або 13 %) транскриптів із 640 мікроРНК, генерація яких була досліджена у тканині печінки. На думку Ngoc-Hien Du та співавт. [9], залежно від внеску в циркадні ритми експресії білок-кодуючих генів можна виділити три групи мікроРНК печінки. Першу групу організують мікроРНК, які визначають циркадний ритм білок-кодуючих генів. Вважають, що 30 % циркаднозалежних генів регулюються мікроРНК. Дана група генів містить сайти зв'язування для декількох мікроРНК, таких як *miR-122*, *miR-22*, *miR-25/92*, *miR-29*. Друга

група складається з мікроРНК, які впливають, але не визначають циркадний ритм циркаднозалежних генів (< 2 % всіх циркаднозалежних мРНК). І третя група представлена мікроРНК, які не впливають на ритми експресії мРНК. Також Haifang Wang та співавт. [34] встановили, що ритм флуктуацій рівня експресії 57 гепатоасоційованих мікроРНК залежить від часу доби. Експресія більшості даних транскриптів регулюється циркадними факторами транскрипції, зокрема *CLOCK*, *ARNTL1* і *REV-ERB α/β* . МікроРНК, ритм експресії яких має циркадний характер, беруть участь у регуляції експресії численних білок-кодуючих генів.

Транскрипція локусу найбільш представленої мікроРНК у гепатоцитах — *miR-122* — знаходиться під контролем транскрипційного репресора *REV-ERB α* . Добові максимальний і мінімальний рівні концентрації попередників *miR-122* — *pri-* і *pre-мікроРНК* — відрізняються один від одного практично в 10 разів, але в мишей з нокаутним геном *Rev-erb α* їх концентрація в печінці підтримується на однаковому рівні протягом усієї доби. Незважаючи на те, що через високу стабільність молекул зрілих *miR-122* їх вміст не залежить від циркадного рівня, вони беруть активну участь у циркадному контролі над експресією численних транскриптів печінки. Зокрема, *miR-122* регулюють активність експресії мРНК рецепторів β і δ , що активують проліферацію пероксисом (peroxisome proliferator activated receptor — *PPAR β*), і протеїну *SMARCD1* (*SWI/SNF* related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily d, member 1) [11].

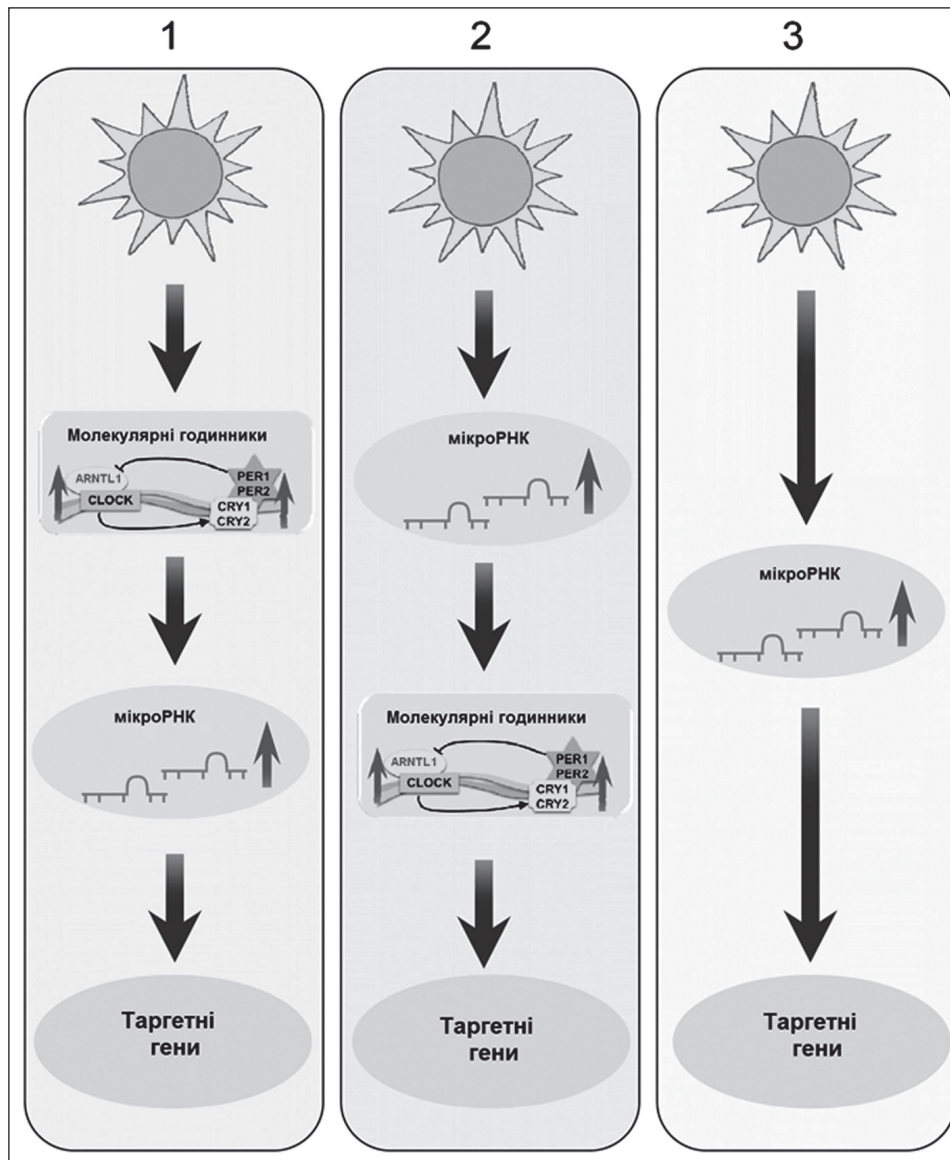


Рисунок 2. Взаємний зв'язок мікроРНК і молекулярних циркадних годинників [24]

Примітки: 1) зовнішні сигнали, такі як світло, впливаючи на роботу молекулярних циркадних годинників, регулюють генерацію контрольованих часом мікроРНК; 2) зовнішні сигнали опосередковано контролюють експресію мікроРНК, які визначають експресію генів молекулярних годинників; 3) зовнішні сигнали регулюють мікроРНК і їх цільові РНК-мішені без участі молекулярних циркадних годинників.

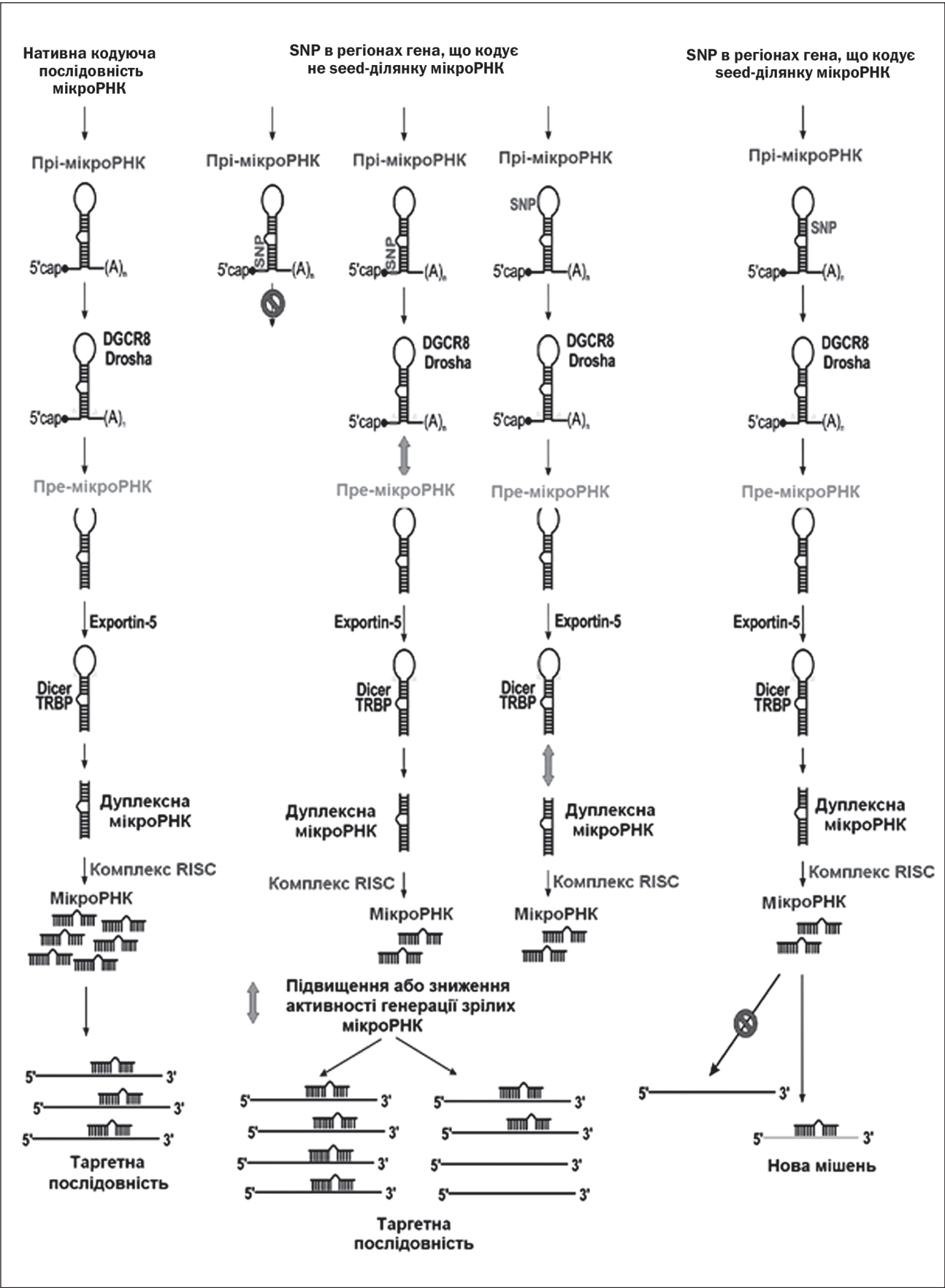


Рисунок 3. Механізми, за допомогою яких SNP різної локалізації змінюють біосинтез, процесинг мікроРНК [16]

торів γ , що активують проліферацію пероксисом (PPAR γ coactivator 1 beta — PPARGC1B), естроген-пов'язаних рецепторів γ (estrogen related receptor γ — ESRRG) і α -субодиниці GA-пов'язаного фактора транскрипції (binding protein transcription factor subunit alpha — GABPA), які беруть участь в обміні ліпідів і глюкози [34].

Однонуклеотидні поліморфізми генів мікроРНК

На активність генерації мікроРНК впливають однонуклеотидні поліморфізми (single nucleotide polymorphisms — SNP) генів [16]. Однонуклеотидні поліморфізми становлять 90 % від усієї сукупності поліморфізмів ДНК, і частота їх утворення становить 1 : 1000–2000 нуклеотидних основ [26, 32]. На сьогодні ідентифіковано більш ніж 240 SNP і рідкісних мутацій в *pri*-, *pre*- і зрілих мікроРНК-послідовностях. Залежно від розташування заміненої нуклеотиду в нуклеотидній послідовності молекули мікроРНК виділяють два види SNP: SNP, які розташовані в регіонах молекули мікроРНК, що не беруть участь у взаємодії з мРНК, і SNP, які розташовані в регіонах молекули мікроРНК — *seed*-ділянки, що беруть участь у взаємодії з мРНК (рис. 3) [16].

SNP першої групи (SNP *pri*- і *pre*-мікроРНК) перешкоджають звичайному процесу матурації мікроРНК. Компрометуючи вторинну структуру мікроРНК, дані SNP викликають зменшення кількості зрілих копій мікроРНК за рахунок пригнічення процесингу *pri*-мікроРНК в *pre*-мікроРНК або пригнічення ефективності обробки *pre*-мікроРНК у дуплексні мікроРНК або зрілі форми мікроРНК. SNP другої групи (SNP *seed*-ділянки) призводять до порушення взаємодії мікроРНК з мРНК-мішенями [16].

Цікавим є те, що щільність SNP значно вища у фланкуючих регіонах, що кодують мікроРНК, порівняно з самим геном мікроРНК, а зріла форма мікроРНК характеризується більш низькою щільністю SNP, ніж *pre*-мікроРНК. Найнижча щільність SNP відзначається в регіоні гена мікроРНК, що кодує послідовність *seed*-ділянки [5].

Генетичні поліморфізми мікроРНК асоційовані з різними захворюваннями людини, в тому числі з хворобами гепатобіліарної системи.

Деякі з SNP мікроРНК асоційовані з розвитком ГЦК. На підставі метааналізу встановлено, що два SNP генів, що кодують мікроРНК: miR-146a G>C (rs2910164), miR-196a-2 C>T (rs11614913), пов'язані з розвитком ГЦК [25, 37]. Згідно з даними дослідження, проведеного Jia-Yun Yu та співавт. [38], поліморфізм — rs2910164 miR-146a, rs11614913 miR-196a2 і rs11614913 miR-196a2 — асоціюється з розвитком ГЦК.

Поліморфізм G>C rs2910164 розташований в ділянці стебла на протилежному боці напрямної послідовності молекули miR-146a. Ген алелі C порівняно з алеллю G відрізняється менш ефективним пригніченням таких генів-мішеней, як ген папілярної карциноми 1 щитоподібної залози, ген фактора-6, асоційованого з рецептором фактора некрозу пухлини (tumor necrosis factor receptor-associated factor-6 — TRAF6), ген кінрази 1, асоційованої з рецептором інтерлейкі-

ну-1 (interleukin 1 receptor-associated kinase 1 — IRAK1). Генотип GG miR-146a супроводжується посиленням проліферації клітин ГЦК [14, 38].

Поліморфізм C>T rs11614913 відзначається в ділянці стебла на пасажирській нитці мікроРНК miR-196a2 і супроводжується зниженням рівня інгібування експресії генів гомеобокс-протеїну (homeobox protein — HOX) і аннексину A1 (annexin A1 — ANXA1) [13, 38]. Відомо, що HOX є транскрипційним фактором [19], а протеїн ANXA1 — медіатором апоптозу й інгібітором клітинної проліферації [2]. Генотип C/C rs11614913 супроводжується збільшенням експресії зрілих miR-196a2 [18]. Таким чином, посилена генерація miR-196a2 призводить до пригнічення експресії гена ANXA1 і, як наслідок, до вивільнення проліферації клітин ГЦК.

Висновки

Таким чином, активність експресії мікроРНК визначає функціонування механізмів циркадного ритму організму ссавців, а експресія деяких з них високозалежна від часу доби. Звичайному процесу матурації мікроРНК перешкоджають однонуклеотидні поліморфізми генів першої групи (*pri*- і *pre*-мікроРНК). До порушення взаємодії мікроРНК з мРНК-мішенями призводять однонуклеотидні поліморфізми генів другої групи. Порушення циркадних ритмів і генетичні поліморфізми мікроРНК асоційовані з розвитком різних патологічних станів і захворювань людини, в тому числі й захворювань гепатобіліарної системи.

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

Список літератури

1. Aitken S., Semple C.A. The circadian dynamics of small nucleolar RNA in the mouse liver. *J. R. Soc. Interface*. 2017 May. 14(130). pii: 20170034. doi: 10.1098/rsif.2017.0034.
2. Biaoxue R., Xiguang C., Shuanying Y. Annexin A1 in malignant tumors: current opinions and controversies. *Int. J. Biol. Markers*. 2014 Mar 24. 29(1). e8–20. doi: 10.5301/ijbm.5000046.
3. Buhr E.D., Takahashi J.S. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2013. (217). 3–27. doi: 10.1007/978-3-642-25950-0_1.
4. Cai Y., Yu X., Hu S., Yu J. A brief review on the mechanisms of miRNA regulation. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2009 Dec. 7(4). 147–54. doi: 10.1016/S1672-0229(08)60044-3.
5. Cammaerts S., Strazisar M., De Rijk P., Del Favero J. Genetic variants in microRNA genes: impact on microRNA expression, function, and disease. *Front. Genet*. 2015 May 21. 6. 186. doi: 10.3389/fgene.2015.00186.
6. Cao X., Yang Y., Selby Ch.P., Liu Z., Sancar A. Molecular mechanism of the repressive phase of the mammalian circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Jan 2021. 118(2). e2021174118. doi: 10.1073/pnas.2021174118.
7. Chinnapaiyan S., Dutta R.K., Devadoss D., Chand H.S., Rahman I., Unwalla H.J. Role of Non-Coding RNAs in Lung Circadian Clock Related Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. 21(8). 3013. <https://doi.org/10.3390/ijms21083013>.
8. Ding L., Xiao X.-H. Gut microbiota: closely tied to the regulation of circadian clock in the development of type 2 diabetes melli-

tus. *Chinese Medical Journal*. 2020. 133(7). 817-825. doi: 10.1097/CM9.0000000000000702.

9. Du N.H., Arpat A.B., De Matos M., Gatfield D. MicroRNAs shape circadian hepatic gene expression on a transcriptome-wide scale. *Elife*. 2014 May 27. 3. e02510. doi: 10.7554/eLife.02510.

10. Gardiner L.-J., Rusholme-Pilcher R., Colmer J., Rees H., Crescente J.M. et al. Interpreting machine learning models to investigate circadian regulation and facilitate exploration of clock function. *bioRxiv*. 2021. 02.04. 429826. <https://doi.org/10.1101/2021.02.04.429826>

11. Gatfield D., Le Martelot G., Vejnar C.E. et al Integration of microRNA miR-122 in hepatic circadian gene expression. *Genes Dev*. 2009 Jun 1. 23(11). 1313-26. doi: 10.1101/gad.1781009.

12. Gaucher J., Montellier E., Sassone-Corsi P. Molecular Cogs: Interplay between Circadian Clock and Cell Cycle. *Trends Cell Biol*. 2018 May. 28(5). 368-379. doi: 10.1016/j.tcb.2018.01.006.

13. Gong J., Tong Y., Zhang H.M. et al. Genome-wide identification of SNPs in microRNA genes and the SNP effects on microRNA target binding and biogenesis. *Hum. Mutat*. 2012 Jan. 33(1). 254-63. doi: 10.1002/humu.21641.

14. Hu Q., Song J., Ding B. et al miR-146a promotes cervical cancer cell viability via targeting IRAK1 and TRAF6. *Oncol. Rep*. 2018 Jun. 39(6). 3015-3024. doi: 10.3892/or.2018.6391.

15. Kinoshita C., Okamoto Y., Aoyama K., Nakaki T. MicroRNA: A Key Player for the Interplay of Circadian Rhythm Abnormalities, Sleep Disorders and Neurodegenerative Diseases. *Clocks & Sleep*. 2020. 2(3). 282-307. <https://doi.org/10.3390/clocksleep2030022>

16. Króliczewski J., Sobolewska A., Lejnowski D. et al MicroRNA single polynucleotide polymorphism influences on microRNA biogenesis and mRNA target specificity. *Gene*. 2018 Jan 15. 640. 66-72. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.021.

17. Lamia K.A., Papp S.J., Yu R.T. et al Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor. *Nature*. 2011 Dec 14. 480(7378). 552-6. doi: 10.1038/nature10700.

18. Li X.D., Li Z.G., Song X.X., Liu C.F. A variant in microRNA-196a2 is associated with susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese patients with cirrhosis. *Pathology*. 2010 Dec. 42(7). 669-73. doi: 10.3109/00313025.2010.522175.

19. Liu Y., Ren F., Luo Y. et al Down-Regulation of MiR-193a-3p Dictates Deterioration of HCC: A Clinical Real-Time qRT-PCR Study. *Med. Sci. Monit*. 2015 Aug 11. 21. 2352-60. doi: 10.12659/MSM.894077.

20. Marcheva B., Ramsey K.M., Buhr E.D. et al Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature*. 2010 Jul 29. 466(7306). 627-31. doi: 10.1038/nature09253.

21. Mazzocchi G., De Cosmo S., Mazza T. The Biological Clock: A Pivotal Hub in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis. *Front. Physiol*. 2018 Mar 15. 9. 193. doi: 10.3389/fphys.2018.00193.

22. Mendoza-Viveros L., Bouchard-Cannon P., Hegazi S. et al Molecular modulators of the circadian clock: lessons from flies and mice. *Cell. Mol. Life Sci*. 2017 Mar. 74(6). 1035-1059. doi: 10.1007/s00018-016-2378-8.

23. Na Y.J., Sung J.H., Lee S.C. et al. Comprehensive analysis of microRNA-mRNA co-expression in circadian rhythm. *Exp. Mol. Med*. 2009 Sep 30. 41(9). 638-47. doi: 10.3858/em.2009.41.9.070.

24. Oyama Y., Bartman C.M., Gile J., Eckle T. Circadian MicroRNAs in Cardioprotection. *Curr. Pharm. Des*. 2017. 23(25). 3723-3730. doi: 10.2174/1381612823666170707165319.

25. Peng Q., Li S., Lao X. et al The association of common functional polymorphisms in mir-146a and mir-196a2 and hepatocellular carcinoma risk: evidence from a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Dec. 93(29). e252. doi: 10.1097/MD.0000000000000252.

26. Qu Y., Zhang Y., Wang K., Song C., Wang P., Ye H., Zhang J., Dai L. Single Nucleotide Polymorphisms in MicroRNA-Binding Site of Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Pathway and Susceptibility to Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Digestive Diseases*. 2020. 38. 1-8. doi: 10.1159/000501447.

27. Renström F., Koivula R.W., Varga T.V. et al. Season-dependent associations of circadian rhythm-regulating loci (CRY1, CRY2 and MT-NR1B) and glucose homeostasis: the GLACIER Study. *Diabetologia*. 2015 May. 58(5). 997-1005. doi: 10.1007/s00125-015-3533-8.

28. Sato F., Kohsaka A., Bhawal U.K., Muragaki Y. Potential Roles of Dec and Bmal1 Genes in Interconnecting Circadian Clock and Energy Metabolism. *Int. J. Mol. Sci*. 2018 Mar 8. 19(3). pii: E781. doi: 10.3390/ijms19030781.

29. Shende V.R., Goldrick M.M., Ramani S., Earnest D.J. Expression and rhythmic modulation of circulating microRNAs targeting the clock gene Bmal1 in mice. *PLoS One*. 2011. 6(7). e22586. doi: 10.1371/journal.pone.0022586.

30. Shimba S., Ogawa T., Hitosugi S. et al. Deficient of a clock gene, brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), induces dyslipidemia and ectopic fat formation. *PLoS One*. 2011. 6(9). e25231. doi: 10.1371/journal.pone.0025231.

31. Solt L.A., Kojetin D.J., Burris T.P. The REV-ERBs and RORs: molecular links between circadian rhythms and lipid homeostasis. *Future Med. Chem*. 2011 Apr. 3(5). 623-38. doi: 10.4155/fmc.11.9.

32. Srivastava K., Tyagi K. Single nucleotide polymorphisms of microRNA in cardiovascular diseases. *Clin. Chim. Acta*. 2018 Mar. 478. 101-110. doi: 10.1016/j.cca.2017.12.037.

33. Takahashi J.S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat. Rev. Genet*. 2017 Mar. 18(3). 164-179. doi: 10.1038/nrg.2016.150.

34. Wang H., Fan Z., Zhao M. et al Oscillating primary transcripts harbor miRNAs with circadian functions. *Sci. Rep*. 2016 Feb 22. 6. 21598. doi: 10.1038/srep21598.

35. Wang J., Symul L., Yeung J. et al. Circadian clock-dependent and -independent posttranscriptional regulation underlies temporal mRNA accumulation in mouse liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2018 Feb 20. 115(8). E1916-E1925. doi: 10.1073/pnas.1715225115.

36. Wang X., Gu H., Qin D. et al Exosomal miR-223 Contributes to Mesenchymal Stem Cell-Elicited Cardioprotection in Polymicrobial Sepsis. *Sci. Rep*. 2015 Sep 8. 5. 13721. doi: 10.1038/srep13721.

37. Xu Y., Li L., Xiang X. et al. Three common functional polymorphisms in microRNA encoding genes in the susceptibility to hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Gene*. 2013 Sep 25. 527(2). 584-93. doi: 10.1016/j.gene.2013.05.085.

38. Yu J.Y., Hu F., Du W. et al. Study of the association between five polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J. Chin. Med. Assoc*. 2017 Apr. 80(4). 191-203. doi: 10.1016/j.jcma.2016.09.009.

39. 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.

40. Zhou L., Miller C., Miraglia L.J., Romero A., Mure L.S., Panda S., Kay S.A. A genome-wide microRNA screen identifies the microRNA-183/96/182 cluster as a modulator of circadian rhythms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021. 118(1). e2020454118. doi: 10.1073/pnas.2020454118.

Отримано/Received 07.08.2021

Рецензовано/Revised 20.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 06.09.2021 ■

Information about authors

A.E. Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <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 3. Circadian mechanisms. Single nucleotide polymorphisms of microRNA genes

Abstract. The scientific review presents the process of regulation of miRNA content — the association of miRNA expression activity with circadian rhythms of organism functioning and the dependence on the presence of single nucleotide gene polymorphisms. 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 molecular architecture of circadian clocks of mammals, which are due to the action of day and night, light and darkness. It is stated that the violation of circadian rhythms of the organism is associated with the development of obesity, diabetes, depression, cardiovascular pathology, and tumors. It is also known that the violation of the circadian rhythm of liver function leads to the development of metabolic disorders and, in particular, the emergence of non-alcoholic fatty liver disease, diabetes, and obesity. It is emphasized that microRNAs are factors that determine the functioning of circadian rhythm mechanisms, and the expression of some of them is highly dependent on the time of day. The article shows that to date, more than 240 single-nucleotide polymorphisms of genes and rare mutations in pri-, pre- and mature

miRNA sequences have been identified. It is known that single nucleotide polymorphisms of genes of the first group (pri- and pre-microRNAs) interfere with the normal process of maturation of microRNAs. Single-nucleotide polymorphisms of genes of the second group (“seed” region) lead to disruption of the interaction of microRNAs with target mRNAs. An association between microRNA genetic polymorphisms and various human diseases, including diseases of the hepatobiliary system, has been established. Thus, the activity of miRNA expression determines the functioning of the mechanisms of the circadian rhythm of the mammalian organism, and the expression of some of them is highly dependent on the time of day. The normal process of maturation of miRNAs is hindered by single nucleotide polymorphisms of genes of the first group (pri- and pre-miRNAs). Single nucleotide polymorphisms of genes of the second group lead to disruption of interaction of miRNA with mRNA targets. Circadian rhythm disorders and genetic microRNA polymorphisms are associated with the development of various pathological conditions and human diseases, including diseases of the hepatobiliary system.

Keywords: microRNA; circadian mechanisms; single nucleotide polymorphisms of microRNA genes; 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 файлу, що містить всі необхідні елементи (титульний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

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

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

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

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

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

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

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

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

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

або через форму надсилання рукопису на сайті

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

Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення:
+380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.

Докладніше про книги на сайті **WWW.BOOKVAMED.COM.UA**

НЕМЕДИЧНА ЛІТЕРАТУРА		
П02278	Особенности переходного возраста. Книга для родителей в двух томах. Т. 1 / Берсенева В. — 152 с.	200,00
П02279	Особенности переходного возраста. Книга для родителей в двух томах. Т. 2 / Берсенева В. — 183 с.	200,00
ПЕДІАТРІЯ		
П02001	Питание здорового и больного ребенка первого года жизни / Е.И. Юлиш. — 130 с.	180,00
П02012	Осторожно: дети! или Руководство по партнерской дисциплине ребенка. Книга первая. — 3-е изд. / Д. Рассказов. — 288 с.	280,00
П02016	Уход за здоровым и больным ребенком / Под ред. В.В. Юрьева, Н.Н. Воронович.	220,00
П02017	Психопатология детского возраста (3-е изд.) / Д.Н. Исаев.	185,00
П02035	Амбулаторно-поликлиническая педиатрия, гриф УМО. — 464 с.	209,00
П02039	Педиатрия по Нельсону: в 5 т. — Т.3 / Р.Э. Берман. — 1184 с.	809,00
П02064	Педиатрия: учебник / Н.А. Геппе, И.Е. Шахбазян, Н.А. Белоусова, Ф.И. Кирдаков и др. Под ред. Н.А. Геппе. — 432 с.	304,00
П02065	Педиатрия. Избранные лекции: учебное пособие / А.М. Бекарова, Т.А. Бимбасова, Г.Н. Буслаева и др. Под ред. Г.А. Самсыгиной. — 656 с.	380,00
П02066	Поликлиническая педиатрия: учебник (2-е изд., перераб. и доп.) Гриф УМО / Под ред. А.С. Калмыковой. — 720 с.	624,00
П02067	Пропедевтика детских болезней: учебник (книга + CD-диск). Гриф УМО / Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой. — 464 с.	420,00
П02109	Природжені аномалії сечової системи у дітей. Посібник для лікарів / За ред. М.М. Касараби, Д.Д. Іванова, О.О. Добрик. — 416 с.	150,00
П02137	Гигиена детей и подростков: учебник / Кучма В.Р. — 480 с.	351,00
П02138	Гигиена детей и подростков. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие / Кучма В.Р., Ямщикова Н.Л., Барсукова Н.К. и др. — 560 с.	378,00
П02141	Инфекционные болезни у детей: учебник / Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. — 688 с.	647,00
П02143	Справочник врача-педиатра (книга + CD-диск) / Картелишев А.В., Коколина В.Ф., Суворова К.Н. — 688 с.	419,00
П02145	Домашний логопед. Практическое пособие + видеофильм на DVD / Д.В. Кожевникова, П.В. Кожевников. — 256 с.	132,00
П02147	Пропедевтика детских болезней с уходом за детьми (5-е изд., доп.) / Т.В. Капитан. — 656 с.	500,00
П02149	Карманный справочник участкового педиатра / Под ред. В.А. Доскина. — 352 с.	236,00
П02173	Педиатрия: национальное руководство. В 2 томах. Том 1 / Под ред. А.А. Баранова. — 1024 с.	825,00

**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД»
 на сайті: www.bookvamed.com.ua**



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

IMET[®] для дітей

Діюча речовина: ібупрофен

Від жару та болю^{*1, 2}



Суспензія ібупрофену з полуничним ароматом^{1, 2}



Не містить спирту та цукру^{1, 2}



Виготовляється у ЄС^{1, 2}

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Р.П. № UA/14969/01/01, 16881/01/01. **Лікарська форма.** Суспензія оральна. **Показання.** Короткотермінове симптоматичне лікування пропасниці та болювого синдрому легкого і помірного ступеня. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ібупрофену та інше. **Спосіб застосування.** Дозування препарату Імет[®] для дітей 2% та 4% розраховується залежно від маси тіла або віку, як правило, при застосуванні від 5 до 10 мг/кг маси тіла як разової дози та максимум 30 мг/кг маси тіла як загальної добової дози. **Побічні реакції.** Розвиток побічних реакцій залежить від дози, тривалості лікування та індивідуальної чутливості пацієнта. Якщо цей лікарський засіб необхідно приймати більше 3 днів або тяжкість симптомів посилюється, слід звернутися до лікаря. За детальною інформацією звертатися до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Імет[®] ДЛІА ДІТЕЙ 2%, 26.05.2020 № 1250, та інструкції для медичного застосування лікарського засобу Імет[®] ДЛІА ДІТЕЙ 4%, 01.06.2020 № 1285.

Виробник – Берлін Хемі АГ, Лабораторіос Алкала Фарма, С.Л., Фармасьєра Меньюфекчерінг С.Л. Представництво «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ». Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, 7-й поверх. Тел.: +38 (044) 494-33-85, факс: +38 (044) 494-33-89.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Імет для дітей 2%, 26.05.2020 № 1250.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Імет[®] ДЛІА ДІТЕЙ 4%, 01.06.2020 № 1285.

***КОРОТКОТЕРМІНОВЕ СИМПТОМАТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ЛИХОМАНКИ ТА БОЛЮВОГО СИНДРОМУ ЛЕГКОГО І ПОМІРНОГО СТУПЕНЯ**

UA_IME-01-2021_V1_press. Останнє оновлення 26.01.2021.

Більше інформації на сайті
компанії berlin-chemie.ua



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**