

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 16, № 8, 2021

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 16, № 8, 2021

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ





«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

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, № 8, 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, № 8, 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

3 питань передплати info@mif-ua.com
+38 (067) 325-10-26

3 питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

reclama@mif-ua.com
office.zaslavsky@gmail.com
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
Дніпровського державного медичного університету
від 28.12.2021 р., протокол № 6

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. 7,90
Зам. 2021-ч-118. Тираж 12 000 пр.

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

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

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

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

Свідцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

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

Головний редактор
Абатуров О.Є.

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ)

Больбот Ю.К. (Дніпро)

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

Гнатейко О.З. (Львів)

Дегтяр В.А. (Дніпро)

Іванов Д.Д. (Київ)

Карімджанов І.А. (Узбекистан)

Крамарьов С.О. (Київ)

Кривоустов 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, № 8, 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@gmail.com
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 Dnipro State Medical University dated 28/12/2021, Protocol № 6

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 7.90.
Order 2021-ch-118. 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: Poligrafservice PJSC,
Chervoni Riady Str., 14, Kharkiv, 61012

Editor-in-Chief
Aleksandr Abaturov

Editorial Board

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

Academic Advisor

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

Executive Secretary
Borysova T.P. (Dnipro)

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

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

Огляд літератури**Review of Literature**

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.,
Русакова О.О.

Етіопатогенетичні особливості
гіперпролактинемії
в дитячому віці 38

O.E. Abaturov, H.O. Nikulina,
O.O. Rusakova

Etiopathogenetic features
of hyperprolactinemia
in childhood..... 38

**Питання дитячої хірургії,
інтенсивної терапії і реанімації
у практиці педіатра**

**Questions of Pediatric Surgery,
Intensive Care and Resuscitation
in Practice of Pediatrician**

Вернігора Д.Г., Дігтяр В.А.

Сучасні тенденції хірургічного
лікування варикоцеле
в дитячому віці 46

D.H. Vernihora, V.A. Dihtiar

Modern approaches
to the surgical treatment
of varicocele in childhood..... 46

Випадок із практики**Case Report**

Несіна І.М., Крючко Т.О., Пода О.А.,
Коваленко Л.А., Павленко М.О.

Клінічний випадок маніфестації
фульмінантного гепатиту
у дитини з гепатолентикулярною
дегенерацією 50

I.M. Nesina, T.O. Kryuchko, O.A. Poda,
L.A. Kovalenko, M.O. Pavlenko

Clinical case of fulminant
hepatitis in a child
with hepatolenticular
degeneration 50

Теоретична медицина**Theoretical Medicine**

Абатуров О.Є., Бабич В.Л.,
Русакова О.О.

Механізми дії внутрішньоядерних
мікроРНК. Частина 1. Вплив
мікроРНК на транскрипцію 55

A.E. Abaturov, V.L. Babych,
O.O. Rusakova

Mechanisms of action of intranuclear
microRNAs. Part 1. Influence
of microRNA on transcription..... 55

Вимоги до оформлення статей 63

Guidelines for submitting articles 63

Медична книга 65

Medical Book 65



Здоровий спосіб життя — основа збереження здоров'я школярів

Резюме. Актуальність. Здоровий спосіб життя — це активна діяльність людей, яка направлена на збереження та зміцнення здоров'я як умови і передумови здійснення інших аспектів життя, спрямованих на подолання причин виникнення й розвитку захворювань, використання соціальних і природних умов в інтересах охорони і поліпшення здоров'я. До основних компонентів здорового способу життя відносять відповідну до віку фізичну активність, оптимальне харчування, здоровий і достатній за часом сон, відсутність шкідливих звичок. Важливо формувати уявлення про здоровий спосіб життя починаючи з дитинства. І щодо цього дуже цікавим та ефективним досвідом є впровадження в роботу дошкільних і шкільних навчальних закладів здоров'язберігаючих технологій (ЗЗТ). ЗЗТ — це побудова послідовності факторів, що запобігають руйнуванню здоров'я, при одночасному створенні системи сприятливих умов для його збереження. **Мета дослідження:** оцінити вплив авторської здоров'язберігаючої технології «Навчання у русі» професора О.Д. Дубогай на формування навичок здорового способу життя у школярів початкової школи. **Матеріали та методи.** У комунальному закладі «Київська обласна дитяча лікарня» м. Боярки проведено комплексне клініко-інструментальне обстеження 153 дітей перед вступом до школи і протягом навчання в 1–4-му класах. Із них 65 школярів середньої школи (СШ) № 287 м. Києва, де впроваджена ЗЗТ «Навчання у русі» професора О.Д. Дубогай, — І (основна) група та 88 учнів СШ № 3 м. Боярки Київської області, які навчалися за загальноприйнятими методиками, — група ІІ (контрольна). **Результати.** У І групі протягом 4 років навчання визначений вірогідний приріст кількості дітей із гармонійним фізичним розвитком (з 27,7 до 63,9 %), а в контролі змін не відбулося (38,6 % у 1-му та 41,7 % у 4-му класі); зросла кількість учнів із задовільними адаптаційно-резервними можливостями серцево-судинної системи (ССС) за індексом Баєвського (97,2 і 33,3 %); високий рівень функціонального резерву серця (за даними проби Руф'є) мали 77,6 і 8,4 % учнів відповідно. Зросли функціональні резерви дихальної системи (з 41,5 до 88,9 %), а в контролі — удвічі знизилися. Кількість учнів із задовільними результатами проби Штанге зросла з 67 до 87 %, а в контролі — знизилась в 2,7 раза. Пробу Генке в кінці навчання в початковій школі задовільно виконували 100 % дітей І групи, а в ІІ групі — 76,5 %. У І групі суттєво зросла кількість учнів з високим життєвим індексом (з 58,5 до 97,2 %), а в контролі показник знизився з 27,3 до 16,7 %. Покращилась протиінфекційна резистентність учнів І групи: у 4-му класі кількість пропущених днів навчання за рік на одного учня становила 15,9, а в контролі — 53,9 днів; знизився відсоток рекурентних респіраторних інфекцій (з 5 до 2,5 % проти 7,5 %) в контролі та їх ускладнених форм (з 15 до 3,5 % проти 16 %) за відсутності в І групі приросту частоти хронічної патології і зниження в 3,8 раза дисфункцій ССС. **Висновки.** Таким чином, проведені нами дослідження довели позитивний вплив ЗЗТ «Навчання у русі» на формування у дітей молодшого шкільного віку навичок здорового способу життя, показали її ефективність у збереженні здоров'я школярів, що дозволяє рекомендувати вказану ЗЗТ для широкого впровадження в загальноосвітні навчальні заклади.

Ключові слова: здоров'я; здоров'язберігаючі технології; здоровий спосіб життя; школярі

Вступ

Здоровий спосіб життя — це активна діяльність людей, яка направлена на збереження та зміцнення здоров'я як умови і передумови здійснення інших аспектів життя, спрямованих на подолання причин виникнення й розвитку захворювань, використання соціальних і природних чинників в інтересах охорони і поліпшення здоров'я [4].

До основних компонентів здорового способу життя відносять достатню, відповідно до віку, фізичну активність, оптимальне харчування (збалансоване не тільки за макронутрієнтами (білками, жирами та вуглеводами), але й мікронутрієнтами (вітамінами, макро-, мікро-, ультрамікроелементами, поліненасиченими жирними кислотами тощо), здоровий та достатній за часом сон, відсутність шкідливих звичок (тютюнопаління, вживання алкоголю, психоактивних речовин) [4–7].

Поняття «здоров'я» визначається Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) як стан повного соціального, біологічного та психологічного благополуччя, коли функції всіх органів і систем урівноважені з навколишнім середовищем, за відсутності будь-яких захворювань, хворобливих станів та фізичних дефектів [8]. Ось чому виділяють не тільки фізичну, але й психічну, духовну і соціальну складові здоров'я. Що стосується стану здоров'я дитячого населення, то при його оцінці слід враховувати фізіологічні вікові морфофункціональні перебудови дитячого організму в процесі росту, вплив соціальних умов та частоту їх змін (дитячий садок, школа, коледж, трудова діяльність і т.д.), формування адаптаційних та компенсаторних можливостей дитячого організму у його взаємодії з навколишнім середовищем.

Фізична активність є життєво важливою складовою загального здоров'я, а також профілактики та лікування різних захворювань. Доведено, що регулярна фізична активність знижує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ), цукрового діабету 2-го типу, метаболічного синдрому, ожиріння та деяких видів раку. Важлива роль фізичної активності подана в рекомендаціях, заснованих на доказах, а також консенсусних заявах щодо профілактики та лікування низки хронічних захворювань [1, 2, 9, 10]. Крім того, є вагомі докази того, що регулярна фізична активність важлива для здоров'я мозку та ефективності процесів пізнання, а також для зменшення тривоги й депресії та підвищення стресостійкості [11, 12].

Недостатня фізична активність (гіподинамія, гіпокінезія) на сьогодні визнана хворобою сучасності внаслідок прогресу. Найбільшою мірою від неї страждають діти і підлітки, які проживають у великих містах. Використання муніципального транспорту, нераціональний розклад дня, додаткові заняття, перевантаження школярів домашніми завданнями майже не залишають їм вільного часу для прогулянок, рухових ігор, занять спортом, що є життєво необхідним для нормального розвитку та життєдіяльності. Саме гіподинамія/гіпокінезія як призводить до зниження адаптаційно-резервних можливостей дитячого організму, так і сприяє роз-

витку хронічної патології, перш за все надмірної ваги та ожиріння [5, 12].

Надзвичайно несприятливим аспектом початку навчання у школі є різке зменшення обсягу фізичної активності школярів за рахунок збільшення статичного навантаження з формуванням гіподинамії/гіпокінезії (від грец. *hypo* — «вниз», *dynamis* — «сила», *kinesis* — «рух»). Ось чому організація оптимального рухового режиму в навчальних закладах є особливо актуальною та відповідає основним напрямкам Національної стратегії з оздоровчої рухової активності в Україні на період до 2025 року «Рухова активність — здоровий спосіб життя — здорова нація». Метою Національної стратегії є формування в суспільстві умов щодо оздоровчої рухової активності та здорового способу життя для збереження здоров'я громадян як найвищої соціальної цінності в державі [13].

Пропаганді здорового способу життя сприяє організація оздоровчої рухової активності громадян в рамках соціального проєкту «Активні парки — локації здорової України» [14].

На сьогодні ні в кого не викликає сумніву важливість формування уявлення про здоровий спосіб життя починаючи з дитинства. І в цьому плані дуже цікавим та ефективним досвідом є впровадження в роботу шкільних навчальних закладів здоров'язберігаючих технологій (ЗЗТ) [1, 11].

Сутність ЗЗТ полягає в комплексній мультидисциплінарній оцінці умов виховання та навчання, що дозволяють зберігати наявний стан здоров'я дітей, які відвідують дошкільні заклади, та учнів середніх шкіл і коледжів, формувати його більш високий рівень, засвоювати навички здорового способу життя, здійснювати моніторинг показників індивідуального розвитку дитини, прогнозувати можливі зміни її здоров'я, проводити відповідні медико-гігієнічні, психолого-педагогічні, коригувальні і реабілітаційні заходи [11].

ЗЗТ — це побудова послідовності факторів, що запобігають руйнуванню здоров'я, при одночасному створенні системи сприятливих умов для його збереження. Перш за все це:

- оптимальна організація навчання дитини у школі (відсутність стресових ситуацій, адекватність вимог, методик навчання і виховання відповідно до її вікових, статевих, індивідуальних особливостей та загальноприйнятих гігієнічних норм);
- повноцінний руховий режим;
- оптимальне харчування, що забезпечує безпеку життєдіяльності.

Харчування, без сумніву, відіграє ключову роль у звичках і способі життя, що впливають практично на формування будь-якого функціонального розладу та хронічного захворювання. На сьогодні є вагомі докази ролі харчування у формуванні ССЗ, цукрового діабету, ожиріння, раку та багатьох інших захворювань. Дієтичні міжнародні рекомендації та консенсусні заяви різних організацій визнають ключову роль харчування як у профілактиці, так і в лікуванні хронічних захворювань. Вказані міжнародні документи схожі між собою по суті та наявністю обов'язкової рекомендації щодо

включення в раціон харчування достатньої кількості фруктів і овочів, цільного зерна (зокрема, з високим вмістом клітковини), нежирних молочних продуктів, морепродуктів, бобових і горіхів. Важливим аспектом також є зменшення вмісту червоного та обробленого м'яса, рафінованих зернових і підсолоджених продуктів, насичених і трансжирів. Усі рекомендації зазначають важливість збалансування калорій, а також регулярної фізичної активності як стратегії підтримки відповідної віку маси тіла і, таким чином, зниження ризику формування хронічних захворювань [4, 6].

Неправильне, зокрема, недостатнє харчування може бути причиною затримки росту та дефіциту маси тіла дитини. В той же час надлишкове та нерациональне харчування — це перший крок до збільшення маси тіла та розвитку ожиріння з високим ризиком в майбутньому формування неінфекційних захворювань (НІЗ), таких як цукровий діабет, рак, серцево-судинні та хронічні захворювання легень [3, 5].

На сьогодні у зв'язку зі скрутною економічною ситуацією в Україні не всі сім'ї в змозі забезпечити повноцінне харчування. В раціоні родини зазвичай переважають картопля, макаронні вироби, дешеві продукти з високим вмістом цукру та жирів тваринного походження, недостатня кількість свіжих сезонних овочів та фруктів. Згідно з висновками експертів ВООЗ, здорове (оптимальне) харчування є одним із важливих факторів запобігання розвитку НІЗ, оскільки енергія, що надходить в організм з їжею, повинна не перевищувати її витрат, а енергія жирів не повинна перевершувати 30 % загального калоражу. При цьому важливо уникати споживання промислових трансжирів і переходити з насичених жирів до ненасичених зі зменшенням вживання солі. Враховуючи важливість проблеми здорового харчування, у 2004 році була прийнята «Глобальна стратегія ВООЗ щодо харчування, фізичної активності та здоров'я», у 2010 році розроблені рекомендації щодо маркетингу харчових продуктів та безалкогольних напоїв для дітей, у 2012 році прийнятий розгорнутий план стосовно харчування матерів і немовлят, у 2013 році в рамках «Глобального плану дій щодо профілактики неінфекційних захворювань та боротьби з ними» передбачено до 2025 року зниження на 30 % споживання солі, у 2014 році створена комісія з ліквідації дитячого ожиріння.

Актуальною і своєчасною є державна політика сучасної України щодо втілення основ здорового харчування в закладах освіти та відпочинку, яка відображена в Постанові Кабінету Міністрів України «Про затвердження норм та Порядку організації харчування в закладах освіти та дитячих закладах оздоровлення та відпочинку» від 4 березня 2021 року № 305 [15].

Мета дослідження: оцінити вплив авторської здоров'язберігаючої технології «Навчання у русі» професора О.Д. Дубогай на формування навичок здорового способу життя у школярів початкової школи.

Матеріали та методи

У комунальному закладі «Київська обласна дитяча лікарня» м. Боярки проведено комплексне клініко-інструментальне обстеження 153 дітей перед вступом

до школи і протягом навчання в 1–4-му класах. Із них 65 школярів середньої школи (СШ) № 287 м. Києва, де впроваджена ЗЗТ «Навчання у русі» професора О.Д. Дубогай, — I (основна) група та 88 учнів СШ № 3 м. Боярки Київської області, які навчалися за загальноприйнятими методиками, — група II (контрольна).

Комплексне обстеження включало оцінку антропометричних показників дітей згідно з наказом МОЗ України № 802 від 13.09.2013 р. «Критерії оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку», лабораторні та інструментальні методи дослідження. Стан протиінфекційної резистентності визначали за частотою гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) протягом року, наявністю їх ускладнень і кількістю днів пропущених занять у школі за рік на одного учня. Частоту функціональних розладів і хронічних соматичних захворювань оцінювали за даними огляду спеціалістами у динаміці.

В основу авторської ЗЗТ «Навчання у русі» професора О.Д. Дубогай поряд із загальними вимогами, такими як формування здорового способу життя на рівні сім'ї, здорових харчових звичок, створення сприятливих умов для навчання, покладено забезпечення достатньої, відповідно віку, фізичної активності. Надання нового навчального матеріалу здійснювалося в формі дидактичної гри з руховою активністю і включало як усвідомлене запам'ятовування, так і асоціативне мислення. Вказані підходи забезпечують ефективніше збереження фізичного здоров'я, запобігання хворобам, збільшення інтелектуального потенціалу школярів із покращенням засвоєння навчального матеріалу.

ЗЗТ «Навчання у русі» відповідає вимогам концепції профілактики ранніх порушень стану здоров'я й підвищення адаптаційно-резервних можливостей школярів, що була розроблена академіком О.М. Лук'яновою і співробітниками ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України».

Результати та обговорення

Під час дослідження доведено, що діти при вступі до школи вже мали певні порушення здоров'я. Так, дисгармонійний фізичний розвиток виявлено у 35 % дітей в основній і 49 % в групі порівняння, що було обумовлено надлишковою масою тіла (НМТ) й ожирінням (80 % від усіх дітей з дисгармонійним фізичним розвитком в основній і 75 % у групі порівняння).

Вивчення резервів ССС у першокласників показало, що напруження механізмів адаптації за індексом Баєвського мало місце у 73,8 % обстежених в основній та 81,8 % у групі порівняння. Хронічні захворювання та функціональні розлади виявлені у 61 (93,8 %) дитини основної і 75 (85,3 %) учнів групи порівняння ($p < 0,05$). Лише 4 (6,2 %) дитини з основної групи та 13 (14,7 %) з групи порівняння були практично здоровими ($p < 0,05$).

Встановлено, що впровадження ЗЗТ «Навчання у русі» сприяє формуванню гармонійного фізичного розвитку школярів та підтримує його в процесі навчання. Так, за роки навчання серед учнів, які використовували ЗЗТ «Навчання у русі», питома вага дітей із гармонійним фізичним розвитком зросла на 35,9 %

($p < 0,05$), в той час як у учнів, які навчалися за загальноприйнятими освітніми методиками, таких змін не відбулося (38,6 % в 1-му та 41,7 % у кінці 4-го класу) ($p > 0,05$). При цьому серед них вірогідно зросла частка дітей з НМТ й ожирінням (з 33,4 до 50 %). Серед школярів основної групи, навпаки, відмічалася тенденція до зниження частки дітей з ожирінням і НМТ (з 20 до 16,7 %).

Відзначено, що ЗЗТ «Навчання у русі» сприяє підвищенню адаптаційно-резервних можливостей дитини і позитивно впливає на функціональний стан серцево-судинної системи (ССС). В основній групі, де застосовувалась під час навчання в початковій школі ЗЗТ «Навчання у русі», вірогідно зросла кількість дітей із задовільними адаптаційно-резервними можливостями СССР згідно з індексом Баєвського (97,2 проти 33,3 % учнів групи порівняння ($p < 0,001$) при закінченні початкової школи). Високий і вищий від середнього рівень функціонального резерву серця (за даними проби Руф'є) після закінчення 4-го класу мали 77,6 % учнів основної групи і лише 8,4 % в контролі ($p < 0,05$).

У школі, де була запроваджена ЗЗТ «Навчання у русі», при проведенні кліноортостатичної проби спостерігалось вірогідне збільшення відсотку дітей з фізіологічною реакцією гемодинаміки при зміні положення тіла (з 64,6 до 100 %), а в США, де школярі навчалися за загальноприйнятими методиками, таких дітей було 65,9 % на початку навчання і 44,4 % після закінчення 4-го класу ($p < 0,05$).

Доведено, що ЗЗТ позитивно впливає на функціональний стан дихальної системи у школярів. Так, за роки навчання показник екскурсії грудної клітки вірогідно збільшився в учнів основної групи (з 41,5 до 88,9 %) ($p < 0,05$), в той час як в контролі відмічалась протилежна динаміка (з 75 до 33,3 %) ($p < 0,05$).

Перед початком навчання в обох групах виявлено зниження стійкості дітей до гіпоксії за результатами проб Штанге та Генче. У процесі використання ЗЗТ в основній групі кількість дітей із задовільними результатами проби Штанге зросла з 67 до 87 %, тоді як в групі порівняння — знизилась з 62,5 до 24,5 % ($p < 0,05$). Пробу Генче наприкінці навчання в початковій школі задовільно виконували 100 % учнів основної і тільки 76,5 % ($p < 0,05$) контрольної груп. Також в основній групі суттєво зросла і кількість дітей з високим життєвим індексом (з 58,5 до 97,2 %, $p < 0,05$), а в групі порівняння цей показник знизився з 27,3 до 16,7 %.

При вступі до школи у дітей обох груп виявлені електрокардіографічні зміни функціонального характеру — порушення внутрішньошлуночкової провідності (26 % в основній і 2 % в групі порівняння), подовження інтервалу QT (15 і 39 %), порушення процесів реполяризації та метаболізму (43 і 29 % відповідно). Під час застосування ЗЗТ порушення процесів метаболізму і реполяризації не виявлені, в той час як у групі порівняння вони зберігались у 8 % учнів.

Нами оцінено стан протиінфекційної резистентності та адаптативних можливостей учнів і, відповідно, успішності їх навчання в початковій школі за частотою ГРІ протягом року, наявністю їх ускладнених форм та

кількістю днів пропусків занять. Відсутність дитини в школі внаслідок хвороби може знижувати її шкільну успішність, а при значній кількості пропусків призвести до шкільної дезадаптації. Під час застосування ЗЗТ учні вірогідно менше пропускали заняття внаслідок хвороби. Так, в 4-му класі середній показник пропущених днів навчання за рік на одного учня становив 15,9, тоді як серед учнів, які навчалися за загальноприйнятими освітніми методиками, цей показник був вірогідно вищим — 53,9 дня ($p < 0,05$). Аналогічна тенденція була й відносно до рекурентних (4 епізоди і більше за рік) респіраторних захворювань. В основній групі їх відсоток знизився (з 5 до 2,5 %), тоді як в групі порівняння він був в 3 рази вищий (7,5 % в кінці навчання в початковій школі). При цьому в основній групі в 4 рази знизився відсоток ускладнених форм захворювання (з 15 до 3,5 %), а в групі порівняння — залишався стабільно високим (15–16 %) ($p < 0,05$).

За останній рік навчання в початковій школі, де застосовувалась ЗЗТ, 17 % учнів жодного разу не хворіли протягом навчального року, в той час як у групі порівняння відсоток таких дітей знизився (з 13 до 5 %).

Отже, в основній групі у школярів, які застосовували ЗЗТ, була не тільки нижча захворюваність на ГРІ, але їх перебіг був більш сприятливий, що свідчить про достатньо високий рівень протиінфекційного захисту та хороші резервні можливості учнів.

У результаті дослідження було з'ясовано, що при вступі до школи більшість дітей мали функціональні розлади опорно-рухового апарату (30,8 % в основній і 29,5 % у групі порівняння), органів зору (18,5 і 17 %), СССР (30,8 та 46,6 %), органів дихання (35,4 і 7,9 %) й ендокринної системи (20 і 32,9 % відповідно).

Під час 4-річного спостереження за школярами було доведено, що використання ЗЗТ має позитивний вплив на їх стан здоров'я. Так, в основній групі майже не відмічалось приросту частки дітей із хронічною патологією, вірогідно знизилась питома вага учнів із функціональними розладами СССР з 30,8 до 8,3 % ($p < 0,05$), тоді як в групі порівняння зафіксований вірогідний приріст частки учнів із порушеннями опорно-рухового апарату з 29,5 до 44,4 % ($p < 0,05$), хворобами органів травлення — з 21,9 до 36 % ($p < 0,05$), органів дихання — з 7,9 до 44,4 % ($p < 0,001$), ендокринними хворобами — з 32,5 до 50 % ($p < 0,05$). Вірогідно збільшилась кількість школярів із функціональними розладами СССР, які формують групу ризику з розвитку хронічної патології в більш старшому віці (з 46,6 до 58,3 %; $p < 0,05$).

Соціальну ефективність (ступінь досягнення соціального результату, задоволеність послугами) застосування ЗЗТ «Навчання в русі» доведено результатами розрахунку коефіцієнту соціальної ефективності — відношення числа задоволених батьків до загальної кількості опитуваних, який становив 0,75. Під час застосування ЗЗТ змінилося бачення батьків основної групи необхідності здорового способу життя — діти стали дотримуватися режиму дня, виконувати ранкову гімнастику, займатися спортом, раціонально харчуватись, загартовуватись.

Під впливом ЗЗТ в школі змінилося ставлення батьків і до власного здоров'я, з'явилась мотивація до регулярних занять фізичними вправами, оптимального харчування. Вказане дало можливість досягти позитивної соціальної ефективності шляхом зниження захворюваності на сезоні ГРІ та мінімізації пропусків шкільних занять через хворобу з підвищенням шкільної успішності дітей.

Економічна ефективність впровадження ЗЗТ «Навчання у русі» доведена шляхом розрахунків скорочення матеріальних витрат батьків внаслідок тимчасової непрацездатності з догляду за хворою дитиною.

Висновки

Таким чином, проведені нами дослідження довели позитивний вплив ЗЗТ «Навчання у русі» на формування у дітей молодшого шкільного віку навичок здорового способу життя, показали її ефективність у збереженні здоров'я школярів початкової школи, що дозволяє рекомендувати вказану ЗЗТ для широкого впровадження в загальноосвітні навчальні заклади.

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

Список літератури

1. Бабій І.Л., Величко В.І., Венгер Я.І. Адаптаційні можливості школярів. *Здоров'я ребенка*. 2011. № 35(8). С. 20-24.
2. U.S. Department of Health and Human Services 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. URL: <https://health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf> (доступ 24 квітня 2018 року).
3. Загальна теорія здоров'я та здоров'язбереження: колективна монографія. За заг. ред. проф. Ю.Д. Бойчука. Харків: Вид. Рожко С.Г., 2017. С. 488.
4. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017. № 390(10100). P. 1260-344.
5. Бекетова Г.В., Савінова К.Б., Дубогай О.Д., Міщерська Г.Д., Соколенко І.М. Роль здоров'язберігаючих технологій у профілактиці ожиріння та надмірної маси тіла в дітей шкільного віку. *Пед*

ринологія і педіатрія. 2019. № 1(77). С. 69-73. Doi: 10.15574/PP.2019.77.69.

6. Fidler Mis N., Braegger C., Bronsky J. et al.; ESPGHAN Nutrition Committee: Sugar in Infants, Children and Adolescents: Position of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. № 65(6). P. 681-96.

7. URL: <https://moz.gov.ua/article/health/zdorovij-sposib-zhittja-dekilka-porad-dlja-pidtrimki-svogo-zdorovja> (22 червня 2021).

8. Преамбула до Конституції Всесвітньої організації охорони здоров'я, затверджена на Міжнародній конференції з питань охорони здоров'я, Нью-Йорк, 19–22 червня 1946 року; підписана 22 липня 1946 року представниками 61 країни (Архівні документи Всесвітньої організації охорони здоров'я. № 2. С. 100), введена в дію 7 квітня 1948 року.

9. Здоровий спосіб життя: декілька порад для підтримки свого здоров'я. *Здоров'я 2020: нова європейська політика охорони здоров'я* [Електронний ресурс]. Режим доступу: www.niipitan.com.ua/files/69584518.pdf.

10. Яременко О.О. Ідеологія і основні принципи теорії формування здорового способу життя. 2019. С. 64.

11. Смирнов Н.К. *Здоровьесберегающие образовательные технологии в современной школе*. М.: АПК и ПРО, 2002. С. 121.

12. Солнцева А.В., Емельянцева Т.А. Ожирение и синдром дефицита внимания гиперактивности у детей: есть ли взаимосвязь. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2017. Т. 8. № 3. С. 432-440.

13. Формування здорового способу життя молоді: стратегія розвитку українського суспільства: у 2 ч. О.О. Яременко (кер. авт. кол.), О.В. Вакуленко, Ю.М. Галустян та ін. Ч. 1. К.: Держ. інст. проблем сім'ї та молоді, Укр. інст. соціальних досліджень, 2004. 164 с.

14. Постанова Кабінету Міністрів України від 7 квітня 2021 р. № 326 «Про затвердження Положення про соціальний проєкт «Активні парки — локації здорової України».

15. Постанова Кабінету Міністрів України від 4 березня 2021 року № 305 «Про затвердження норм та Порядку організації харчування в закладах освіти та дитячих закладах оздоровлення та відпочинку».

Отримано/Received 29.11.2021

Рецензовано/Revised 07.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 09.12.2021 ■

Information about authors

Galyna Beketova, Corresponding member of the NAMS of Ukraine, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatric and adolescent diseases, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docbeketova59@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>

Kateryna B. Savinova, PhD, Associate Professor at the Department of pediatric and adolescent diseases, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9545-5072>

Galyna P. Mozgova, Professor, Head of the Department of practical psychology and psychosomatics, National Pedagogical Dragomanov University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4836-245X>

Nataliia V. Beketova, PhD student, Department of practical psychology and psychosomatics, National Pedagogical Dragomanov University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5698-3830>

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.

G.V. Beketova¹, K.B. Savinova¹, G.P. Mozgova², N.V. Beketova²

¹Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²National Pedagogical Dragomanov University, Kyiv, Ukraine

A healthy lifestyle is the base of maintaining the health of schoolchildren

Abstract. Background. A healthy lifestyle is an active motion of people aimed at maintaining and promoting health, as conditions and preconditions for the implementation of other aspects of life

aimed at overcoming the causes and progression of diseases, using social and natural conditions to protect and improve health. The main components of a healthy lifestyle include sufficient physi-

cal activity according to age, optimal nutrition, sufficient physical activity, healthy and adequate sleep, the absence of bad habits. It is important to form an idea of a healthy lifestyle since childhood. And in this regard, a very interesting and effective experience is the introduction of health technologies (HST) in the work of preschool and school educational institutions. HST is the construction of a sequence of factors that prevent the destruction of health while creating a system of favorable conditions for its preservation. The study was aimed to estimate the impact of the author's health-saving technology "Education in Moving" by Professor O.D. Dubogai on the formation of skills for a healthy lifestyle among primary school students. **Materials and methods.** A comprehensive clinical and instrumental examination of 153 children before entering school and during grades 1–4 was conducted at the Kyiv Regional Children's Hospital in Boyarka. Among them, 65 students of secondary school (SS) No. 287 in Kyiv, where HST "Education in Moving" of Professor O.D. Dubogai was implemented — I (basic) group, and 88 students of school No. 3 in Boyarka, Kyiv region, who studied by the generally accepted methods — group II (control). **Results.** In group I, there was a significant increase in the number of children with harmonious physical development (from 27.7 to 63.9 %), and there were no changes in the control group (38.6 % in class I and 41.7 % in class V); the number of students with satisfactory adaptive-reserve capabilities of the cardiovascular system (CVS) increased on the Baevsky index (97.2 and 33.3 %); 77.6 and 8.4 % of pupils, respectively, had a high level of cardiac functional reserve (Ruffier's test). Functional reserves of the respiratory system increased (from 41.5 to 88.9 %), and in controls, it reduced by half. The number of students with satisfactory results on the breath-holding test increased from 67 to 87%, and in the controls, it decreased by 2.7 times. At the end of primary school, the Genche's test was satisfactorily performed by 100.0 % of children in group I, and in group II by 76.5 %. In group I, the number of children with a high life index increased significantly (from 58.5 to 97.2%), and in the control group, this indicator decreased from 27.3 to 16.7 %. The anti-infectious resistance in group I students has improved: in grade 4, the number of missed days of study per year per student was 15.9, and in the controls — 53.9 days; the

percentage of recurrent respiratory infections decreased from 5.0 to 2.5 % against 7.5 % in the control group, and their complicated forms (from 15.0 to 3.5 % vs 16.0 %), while in group I, the frequency of chronic pathology didn't increase and CVS dysfunction decreased. Having implemented the HST "Education in Moving" system in the basic group proved increasing of the amount of the children with harmonic physical fitness in 36.6 %, and changes in the physical fitness among children of the control group were slightly observed (from 38.6 to 41.7 % at the grade 4). The indices of the functional state of the CVS improved under the influence of the HST, the number of children with satisfying adaptive-reserved abilities by the Baevski's index positively grew (97.2 against 33.3 % in the group of control after graduation from the primary school). 77.6 % of the children in the basic group had the high and above the average level of the heart functional reserve (by the data of the Ruffier test) and only 8.4 % of the children in the control group had the same result. Also, the functional reserve of the respiratory system grew in the children of the basic group: while using the HST, the amount of the children with satisfying results of the breath-holding test increased from 67.0 to 87.0 %, and in the control group, its values decreased from 62.5 to 24.5 %. Hench's test was done successfully by 100 % of children in the basic group at the end of the academic year, while in the control group, only 76.5 % of children performed it. The communicable resistance improved in children of the basic group: the amount of missed days in the year by one pupil was 15.9, while in the control group was 53.9 days. The quantity of the children with chronic pathology didn't increase in the basic group, the proportion of students with functional disorders of the cardiovascular system positively reduced from 30.8 to 8.3 %. **Conclusions.** Thus, our research has proved the positive impact of the HST "Education in Moving" system on the formation of skills of a healthy lifestyle among children of primary school age, showed its effectiveness in maintaining the health of primary school children, which allows us to recommend above-mentioned HST for the wide implementation in comprehensive schools.

Keywords: health; health-saving technologies; healthy lifestyle; schoolchildren; optimal nutrition



Показники вітаміну D у дітей, хворих на целиакію

Резюме. Актуальність. Істотне розширення розуміння ролі вітаміну D в організмі, більш ефективне виявлення целиації та необхідність моніторингу стану здоров'я дітей на фоні тривалого дотримання безглютенової дієти послужили передумовами до виконання нашого дослідження. **Мета дослідження** — проаналізувати рівень вітаміну D у дітей, хворих на целиакію. **Матеріали та методи.** Проаналізовано результати обстеження 29 дітей віком від 6 місяців до 18 років із верифікованим діагнозом «целиація». Рівні вітаміну D у сироватці крові вимірювали за допомогою електрохемілюмінесцентного методу (Roche Diagnostics GmbH, Мангейм, Німеччина). Результати забезпеченості вітаміном D пацієнтів із целиацією порівнювалися з показниками контрольної групи, яку становили 30 здорових дітей віком від 1 до 18 років. Математична обробка матеріалу включала стандартний алгоритм статистичних досліджень із використанням пакета програм Microsoft Excel 2016, Attestat. **Результати.** Серед включених у дослідження пацієнтів типова целиація була встановлена у 24 (82,7 %) випадках, що у 4,8 рази частіше, ніж атипична — у 5 (17,4 %) дітей. У клінічній картині переважали гастроінтестинальні симптоми. Маніфестація захворювання у більшості хворих відзначалася на першому році життя — у 17 (58,6 %) випадках, у 7 (24,1 %) пацієнтів — у віці від 1 до 3 років і лише у 5 (17,4 %) дітей — після 3 років життя. Середній показник вітаміну D у дітей, хворих на целиакію, був вірогідно нижчий щодо показника у здорових дітей і становив $24,4 \pm 1,2$; $21,2$ [16,45–35,21] нг/мл. Число дітей із нормальним вмістом вітаміну D найбільше серед пацієнтів раннього віку, тоді як частота дефіциту вітаміну D — найменша. Медіана вітаміну D у сироватці крові пацієнтів, які суворо дотримуються безглютенової дієти, у 1,4 рази вища ($p < 0,05$), ніж у гострому періоді, але у 1,3 рази нижча ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі. Дотримання безглютенової дієти призводить до підвищення рівня вітаміну D, але не дозволяє досягти рівня здорових дітей. **Висновки.** У дітей, хворих на целиакію, реєструється недостатність вітаміну D. Усі пацієнти з целиацією, незалежно від стадії захворювання та прихильності до безглютенової дієти, потребують проведення моніторингу забезпеченості вітаміном D.

Ключові слова: діти; целиація; вітамін D

Вступ

Серед спадкових форм синдрому мальабсорбції найчастіше трапляється целиація, яка натеper розглядається як хронічне генетично-детерміноване аутоімунне захворювання, що характеризується стійкою непереносимістю специфічних білків деяких злакових культур, які провокують розвиток оборотної атрофічної ентеропатії [1]. За даними [2], поширеність целиації становить близько 1 %. В Україні коректних популяційних досліджень щодо поширеності целиації та її клініч-

них форм не проводилося, отже, можемо орієнтуватися тільки на результати окремих клінічних досліджень.

Беручи до уваги той факт, що при целиації площа ураження тонкого кишечника досить значна, у хворих часто відбувається порушення всіх видів обміну речовин та відзначається недостатнє надходження в організм нутрієнтів, у тому числі і остеотропних речовин. Атрофія ворсинок слизової оболонки тонкої кишки у хворих на целиакію знижує можливість всмоктування кальцію і вітаміну D, унаслідок чого розвивається

гіпокальціємія і підвищується рівень паратиреоїдного гормону, активізуються остеокласти і кальцій вивільняється з кісткової тканини в кровеносне русло. У здорових дітей дефіцит кальцію та вітаміну D організм компенсує шляхом збільшення їх кишкового всмоктування, а при целиакії ця можливість суттєво обмежена [3], оскільки єдиним методом терапії непереносимості глютену з доведеною ефективністю на сьогодні є довільне виключення глютену з раціону харчування [4]. У пацієнтів із целиакією, які перебувають на тривалій безглютеновій дієті (БГД), покращується мінералізація кісткової тканини та знижується процес її резорбції.

Повсюдний науковий та практичний інтерес до вітаміну D супроводжується розширенням показань до обстеження та методик корекції гіповітамінозу D, який часто зустрічається у дітей із хронічними захворюваннями кишечника та синдромом мальабсорбції [5, 6]. Істотне розширення розуміння ролі вітаміну D в організмі, більш ефективне виявлення целиакії та необхідність моніторингу стану здоров'я дітей на фоні тривалого дотримання БГД, і тим більше при її недотриманні, послужили передумовами до виконання нашого дослідження.

Мета дослідження — проаналізувати рівень вітаміну D у дітей, хворих на целиакію.

Матеріали та методи

Проаналізовано результати обстеження 29 дітей і підлітків (14 хлопчиків та 15 дівчаток) віком від 6 місяців до 18 років (середній вік — $5,7 \pm 0,29$ року) із верифікованим під час стаціонарного обстеження на базі дитячого гастроентерологічного відділення КНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» відповідно до критеріїв ESPGHAN (1990, 2012 pp.) діагнозом «целиакія».

Методи діагностики целиакії включали три послідовні етапи [7]. На першому етапі проводили серологічні тести [8, 9], що включають визначення в сироватці крові імуноферментним аналізом антигладивних антитіл (АТА) IgA та IgG (норма 0–12 U/ml), антитіл до тканинної трансглутамінази (анти-ТТГ) IgA та IgG (норма < 10 U/ml) наборами фірми «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія) та «Euroimmune» (Німеччина), антитіл до ендомізію (АЕМ) IgA та IgG (норма до 1 : 2,5) наборами фірми «IMMSO Diagnostics» (США). Другий етап включав проведення ендоскопічного дослідження дванадцятипалої і тонкої кишки зі взяттям біопсії слизової оболонки дванадцятипалої кишки та/або тонкої кишки з подальшим гістологічним дослідженням за Marsh з модифікаціями Oberhuber [10].

Рівні вітаміну D у сироватці крові вимірювали за допомогою електрохемілюмінесцентного методу (Roche Diagnostics GmbH, Мангейм, Німеччина). Сироватки, отримані центрифугуванням, зберігали при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ і аналізували одночасно. Оцінка результатів проводилася відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (Holick M.F., 2011): дефіцит вітаміну D — менше ніж 20 нг/мл (менше ніж

50 нмоль/л); недостатність вітаміну D — 21–29 нг/мл (51–75 нмоль/л); нормальний вміст вітаміну D — 30–100 нг/мл (76–250 нмоль/л). Результати забезпеченості вітаміном D пацієнтів із целиакією порівнювалися з показниками контрольної групи, яку становили 30 здорових дітей віком від 1 до 18 років (середній вік $6,1 \pm 0,4$ року), серед яких 15 хлопчиків та 15 дівчаток. На момент обстеження діти контрольної групи не мали затримки фізичного розвитку та будь-яких гострих чи хронічних захворювань. Кожному пацієнту проведено клініко-анамнестичне обстеження, що включало збір та оцінку анкетних та антропометричних даних, а також лабораторно-інструментальне обстеження, що включало загальноклінічні дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, копрологічне дослідження), біохімічне дослідження крові (визначення загального білка, кальцію, неорганічного фосфору).

Діти розподілені на три основні групи залежно від стадії захворювання та прихильності до БГД. У гострому періоді целиакії обстежено 7 (24,1 %) дітей, 12 (41,4 %) пацієнтів, які дотримуються суворої БГД (тривалість дієти в середньому $4,8 \pm 0,9$ року), та 10 (34,5 %) хворих, які не дотримуються дієти (у середньому $3,9 \pm 0,8$ року).

Математична обробка матеріалу включала стандартний алгоритм статистичних досліджень із використанням пакета програм Microsoft Excel 2016, Attestat. Для непараметричних кількісних даних визначалася медіана, 25-й та 75-й квартилі. Для параметричних кількісних значень обчислювалися середні арифметичні величини (M) та помилка середньої арифметичної величини (m). Визначення вірогідності відмінностей між двома порівнюваними групами у разі аналізу параметричних кількісних значень здійснювалося за допомогою t-критерію Стюдента, у разі аналізу непараметричних кількісних даних — за допомогою критерію Вілкоксона та U-критерію Манна — Уїтні. Для оцінки зв'язків між кількісними даними був використаний критерій Пірсона із поправками для малих вибірок. З метою визначення кореляційної залежності між показниками були використані коефіцієнти парної кореляції Пірсона (r). Статистично вірогідними відмінності вважалися за $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Серед включених у дослідження пацієнтів типова целиакія була встановлена у 24 (82,7 %) випадках, що у 4,8 рази частіше, ніж атипова — у 5 (17,4 %) дітей. У клінічній картині у більшості пацієнтів переважали гастроінтестинальні симптоми. Маніфестація захворювання у більшості хворих відзначалася на першому році життя — у 17 (58,6 %) випадках, у 7 (24,1 %) пацієнтів — у віці від 1 до 3 років і лише у 5 (17,4 %) дітей — після 3 років життя. Закономірно, що у дітей із типовою формою захворювання латентний період становив $1,1 \pm 0,1$ року, а з атиповою — $8,4 \pm 0,9$ року ($p < 0,001$). Відповідно, і вік верифікації діагнозу у них кардинально різнився. При типовій формі він становить $2,4 \pm 0,3$ року, а при атиповій — $10,1 \pm 1,2$ року ($p < 0,001$).

Структура симптомів наведена на рис. 1.
На першому місці знаходяться гастроінтестинальні симптоми. Клінічні прояви патології кісток та зубів за частотою займають друге місце, виявляючись у 58,6 % дітей у вигляді болі у кістках та множинного карієсу.
У пацієнтів із целиакією медіана вмісту загально-го кальцію та фосфору в сироватці крові перебувала в межах нормального (табл. 1).

Залежно від віку діти з целиакією поділені на групи раннього (0–3 роки), дошкільного (4–6 років) та шкільного (старше 7 років) віку. Забезпеченість вітаміном D у цих групах наведена на рис. 2.

Число дітей із нормальним умістом вітаміну D найбільше серед пацієнтів раннього віку, тоді як частота дефіциту вітаміну D в них найменша.

Із 29 дітей із целиакією БГД дотримувалися 5 хлопчиків та 7 дівчаток. Критерієм дотримання дієти, крім даних анамнезу, була відсутність діагностично значимого рівня специфічних антитіл класів IgA і IgG до тканинної трансглутаминази і навіть класів IgA і IgG до гліадину. Число пацієнтів, які не дотримуються дієти, становило 10 осіб, із них 5 хлопчиків та 5 дівчаток. Рівні вітаміну D здорових дітей та пацієнтів із целиакією залежно від періоду захворювання та дотримання БГД показані на рис. 3.

Медіана вітаміну D у сироватці крові пацієнтів, що суворо дотримуються БГД, у 1,4 раза вища ($p < 0,05$), ніж у гострому періоді, але у 1,3 раза нижча ($p < 0,003$), ніж у контрольній групі. Дотримання БГД призводить до підвищення рівня вітаміну D, але не дозволяє досягти рівня здорових дітей.

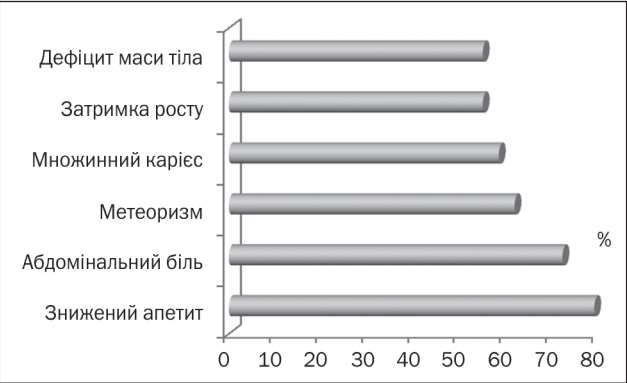


Рисунок 1. Структура клінічних симптомів у дітей, хворих на целиакію

Відомо, що у патогенезі порушень фосфорно-кальцієвого обміну в дітей, хворих на целиакію, що призводять у результаті до розвитку остеопорозу, велику роль відіграє мальабсорбція в кишечнику остеотропних речовин [11]. Атрофія ворсинок слизової оболонки тонкої кишки у хворих на целиакію знижує можливість всмоктування кальцію і вітаміну D, унаслідок чого розвивається гіпокальціємія і підвищується рівень паратиреоїдного гормону [12], активізуються остеобласти і кальцій вивільняється з кісткової тканини в кровоносне русло. Зниження кальцифікації кісткової тканини клінічно може призвести до переломів навіть при невеликій травмі [12]. У хворих на целиакію ймовірність розвитку патологічних переломів вірогідно підвищена.

Кісткова тканина характеризується постійною метаболічною активністю, процес ремоделювання починається ще внутрішньоутробно і продовжується протягом усього життя людини [13]. Особливо вразливою перед несприятливими впливами, такими як зниження рухового режиму або недостатнє надходження остеотропних мікроелементів, кісткова тканина стає у періоди інтенсивного росту — у ранньому віці та пубертатному періоді. У здорових дітей дефіцит кальцію

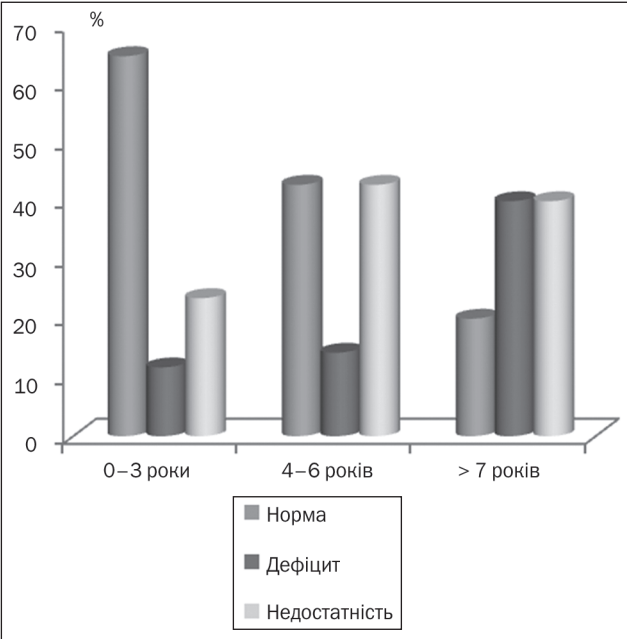


Рисунок 2. Частота відхилень показників вітаміну D у хворих на целиакію дітей залежно від віку

Таблиця 1. Показники фосфору, кальцію та вітаміну D у крові обстежених дітей

Показники	Контрольна група, n = 30	Хворі на целиакію, n = 29
	M ± m; Me [25Q–75Q]	
Вітамін D, нг/мл	37,1 ± 2,0 37,1 [26,47–44,29]	24,4 ± 1,2* 21,2 [16,45–35,21]
Загальний кальцій, ммоль/л	2,50 ± 0,05 2,3 [2,2–2,5]	2,40 ± 0,01 2,3 [2,2–2,5]
Фосфор, ммоль/л	1,64 ± 0,03 1,67 [1,51–1,74]	1,65 ± 0,04 1,63 [1,57–1,76]

Примітка: * — різниця вірогідна між показниками в дітей, хворих на целиакію, та дітей контрольної групи, $p < 0,01$.

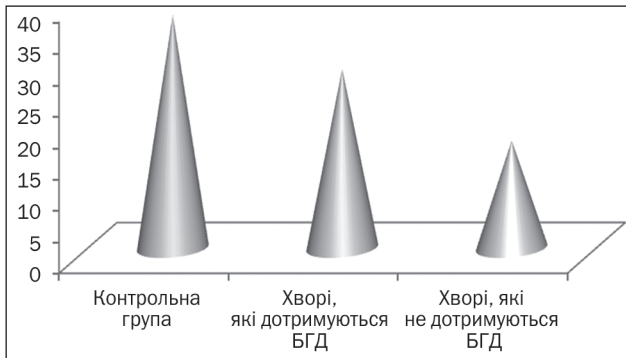


Рисунок 3. Показники вітаміну D (нг/л) у хворих на целиакию дітей та дітей контрольної групи

та вітаміну D у ці періоди життя організм компенсує шляхом збільшення їх кишкового всмоктування, а при целиакиї ця можливість суттєво обмежена. Крім того, можливість споживання молока як цінного джерела кальцію у пацієнтів з целиакиєю також значно обмежена внаслідок зниженої активності дисахаридаз і насамперед лактази — ключового ферменту, що відповідає за переносимість вуглеводів молока [14–18].

Таким чином, діти з целиакиєю є групою ризику розвитку дефіциту остеотропних мікроелементів і вітаміну D.

Висновки

1. У дітей, хворих на целиакию, реєструється недостатність та дефіцит вітаміну D.

2. Усі пацієнти з целиакиєю, незалежно від стадії захворювання та прихильності до безглютенової дієти, потребують проведення моніторингу забезпеченості вітаміном D.

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

Список літератури

1. Лашкова Ю.С. Профилактика и лечение дефицита витамина D: современный взгляд на проблему. *Педиатрическая фармакология*. 2015. 12(1). 46–51.
2. Yu X.B., Uhde M., Green P.H., Alaedini A. Autoantibodies in the extraintestinal manifestations of celiac disease. *Nutrients*. 2018. 10(8). 1123. doi: 10.3390/nu10081123.
3. Tye-Din J.A., Galipeau H.J., Agardh D. Celiac disease: a review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies. *Front. Pediatr.* 2018. 6. 350. doi: 10.3389/fped.2018.00350.
4. Schumann M., Siegmund B., Schulzke J.D., Fromm M. Celiac disease: role of the epithelial barrier. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. 3(2). 150–162. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.006.

5. Miraglia Del Giudice M., Indolfi C., Strisciunglio C. Vitamin D: Immunomodulatory Aspects. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018. 52(1). S86–S88. doi: 10.1097/MCG.0000000000001112.
6. Holick M.F. The death D-fying vitamin. *Mayo Clin. Proc.* 2018. 93(6). 679–681. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.04.014.
7. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I., Kurppa K., Mearlin M.L., Ribes-Koninckx C. [et al.]. *European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020*. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019. 10. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497.
8. Werkstetter K.J., Korponay-Szabó I.R., Popp A., Villanacci V., Salemme M., Heilig G., Lillevang S.T. [et al.]. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology*. 2017 Oct. 153(4). 924–935. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.002.
9. Popp A., Kivelä L., Fuchs V., Kurppa K. Diagnosing Celiac Disease: Towards Wide-Scale Screening and Serology-Based Criteria? *Gastroenterol. Res. Pract.* 2019. 2019. 2916024. doi: 10.1155/2019/2916024.
10. Marsh M.N., Johnson M.W., Rostami K. Rebutting Oberhuber — Again. *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench.* 2015. 8. 303–305. PMID: 26468353.
11. Бавыкина И.А., Звягин А.А., Гусев К.Ю. [и др.]. Обеспеченность нутриентами детей, длительно соблюдающих безглютеновую диету. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2017. 20(3). 33–39.
12. Duerksen D., Pinto-Sanchez M.I., Anca A. [et al.]. Management of bone health in patients with celiac disease: Practical guide for clinicians. *Can. Fam. Physician*. 2018. 64(6). 433–438.
13. Gatti S., Lionetti E., Balanzoni L. [et al.]. Increased Prevalence of Celiac Disease in School-age Children in Italy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020. 18(3). 596–603. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.06.013>.
14. Kotze L.M., Skare T., Vinholi A., Jurkonis L., Nisihara R. Impact of a gluten-free diet on bone mineral density in celiac patients. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2016 Feb. 108(2). 84–8. doi: 10.17235/reed.2015.3953/2015.
15. Cashman K.D., van den Heuvel E.G., Schoemaker R.J. [et al.]. 25-Hydroxyvitamin D as a Biomarker of Vitamin D Status and Its Modeling to Inform Strategies for Prevention of Vitamin D Deficiency within the Population. *Adv. Nutr.* 2017. 8(6). 947–957. doi: 10.3945/an.117.015578.
16. Galior K., Grebe S.R., Singh Galior K. Development of vitamin D toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: a review of case reports. *Nutrients*. 2018. 10(8). e953. DOI: 10.3390/nu10080953.
17. Lionetti E., Antonucci N., Marinelli M. [et al.]. Nutritional Status, Dietary Intake, and Adherence to the Mediterranean Diet of Children with Celiac Disease on a Gluten-Free Diet: A Case-Control Prospective Study. *Nutrients*. 2020. 12(1). 143. doi: 10.3390/nu12010143.
18. Zhu J., Mulder C.J.J., Dieleman L.A. Celiac Disease: Against the Grain in Gastroenterology. *J. Can. Assoc. Gastroenterol.* 2019. 2(4). 161–169. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwy042>.

Отримано/Received 01.12.2021

Рецензовано/Revised 15.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 23.12.2021 ■

Information about authors

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

N.O. Popelyuk, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3961-7529>.

D.I. Koliesnik, student at the Department of pediatrics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

I.S. Sokolnyk, student at the Department of pediatrics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

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

*T.V. Sorokman, N.O. Popelyuk, D.I. Koliesnik, I.S. Sokolnyk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine*

Vitamin D levels in children with celiac disease

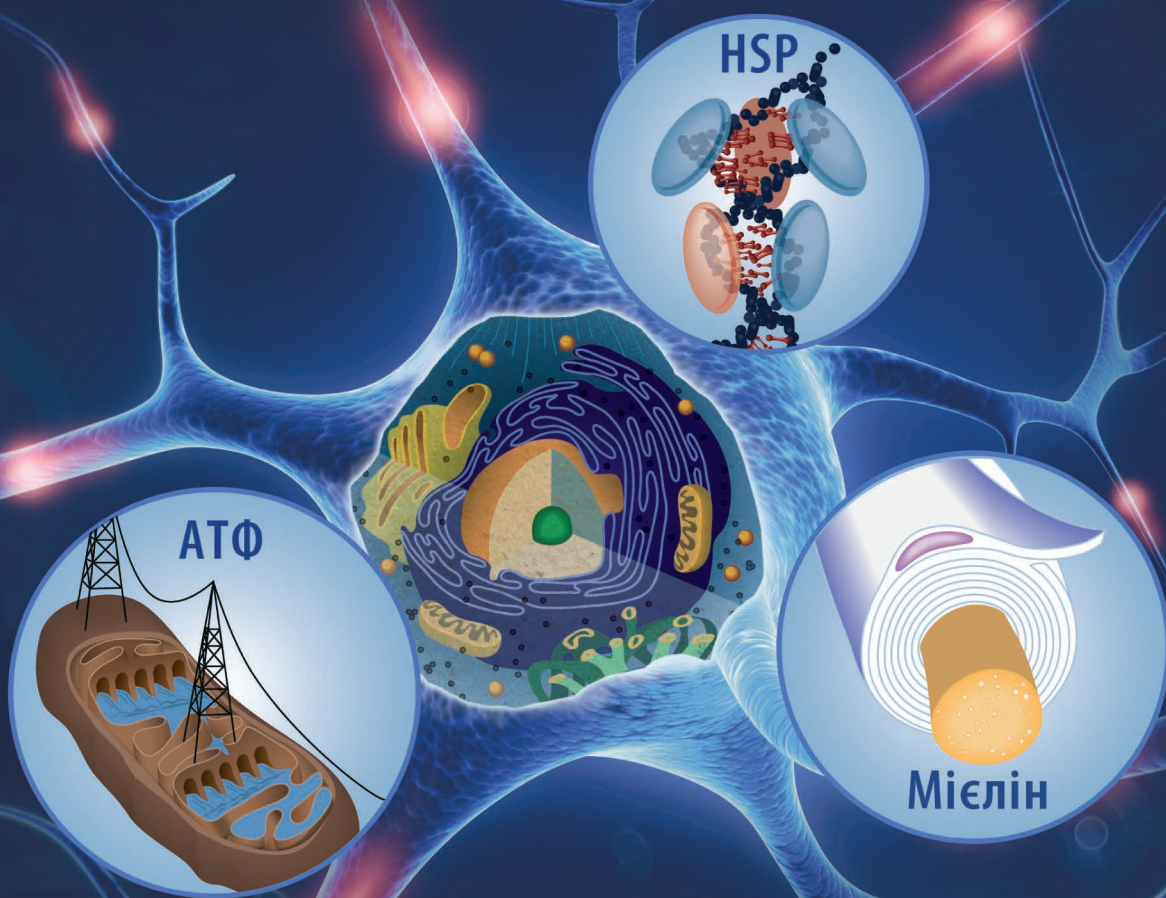
Abstract. Background. A significant increase in understanding of the role of vitamin D in the body, more effective detection of celiac disease, and the need to monitor the health of children against the background of long-term adherence to a gluten-free diet were prerequisites for our study. The study was aimed to analyze the level of vitamin D in children with celiac disease. **Materials and methods.** The results of the examination of 29 children aged from 6 months to 18 years with a verified diagnosis of celiac disease were analyzed. Serum vitamin D levels were measured by the electrochemiluminescent method (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). The results of vitamin D supplementation in patients with celiac disease were compared with the control group of 30 healthy children aged from 1 to 18. Mathematical processing of the material included a standard algorithm for statistical research using Microsoft Excel 2016, Attestat. **Results.** Among the patients included in the study, typical celiac disease was found in 24 (82.7 %) cases, which is 4.8 times more common than atypical — in 5 (17.4 %) children. The gastrointes-

tinal symptoms dominated in a clinical picture. Manifestation of the disease in most patients was observed in the first year of life — in 17 (58.6 %) cases, in 7 (24.1 %) patients aged from 1 to 3 years, and only in 5 (17.4 %) children older than 3 years. The average rate of vitamin D in children with celiac disease was probably lower than in healthy children and accounted for 24.4 ± 1.2 ; 21.2 [16.45–35.21] ng/ml. The number of children with normal vitamin D content is the highest among young patients, while the frequency of vitamin D deficiency is the lowest. The median serum vitamin D in patients on a gluten-free diet was 1.4 times higher ($p < 0.05$) than in the acute period, but 1.3 times lower ($p < 0.05$) than in the control group. Adherence to a gluten-free diet leads to increased levels of vitamin D but does not allow reaching the level in healthy children. **Conclusions.** Vitamin D deficiency is registered in children with celiac disease. All patients with celiac disease, regardless of the stage of the disease and adherence to a gluten-free diet, need to be monitored for vitamin D levels.

Keywords: children; celiac disease; vitamin D

Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



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



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

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

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

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

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

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

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регистраційне посвідчення № UA7516101/01 від 17.01.2018



АКТИВ ФЛОРА бебі

ПРОБІОТИК З
ПЕРШИХ ДНІВ ЖИТТЯ
ДЛЯ ДІТЕЙ
ТА ДОРΟΣЛИХ

АКТИВ ФЛОРА *бебі*:

- містить найбільш вивчену бактерію *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 (LGG)¹ – 1 мільярд бактерій LGG в 1 краплі;
- зручне застосування – 1 раз в день;
- 1-й пробіотик з оливковою олією², жирні кислоти якої найбільш подібні до грудного молока³;
- не містить алергенних речовин, таких як: глютен, білок коров'ячого молока, молоко і похідні продукти (включаючи лактозу), сахарозу;
- може бути рекомендована для підтримки нормального балансу кишкової мікрофлори (зміна характеру харчування, застосування антибіотиків та ін.) та при станах організму, що побічно пов'язані з дисбалансом кишкової мікрофлори.



¹ WGO Global Guideline Probiotics and prebiotics, 2017. ² PharmXplorer 2021. ³ L'olio extravergine oliva e' simile al latte materno - Alimentazione - Salute e Benessere - ANSA.it

На правах реклами. Дієтична добавка «Актив Флора бебі» 5 мл. Не є лікарським засобом. Перед застосуванням дієтичної добавки необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування та проконсультуватися з лікарем. Є застереження щодо споживання. Висновок СЕЕ № 3/28-A-3414-20-69296 Е від 25.11.2020 р. Дієтичні добавки не замінюють різноманітне і збалансоване харчування, яке є дуже важливим разом зі здоровим способом життя. Якщо ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції і/або маєте запитання стосовно медичної інформації і/або скарги на якість дієтичної добавки «Актив Флора бебі», будь ласка, надсилайте лист на електронну адресу: pharmacosvigilance-ua@alpenpharma.com Виробник: Komarko Sp. z o. o. (Польща).

Ексклюзивний дистриб'ютор:
ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пуща-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03.



Постачальник:
Альпен Фарма АГ (Швейцарія).

УДК 616.34-008.6-053.32-08:615.331

Шуňко Є.Є.¹, Слюсарєва А.В.², Павлишин Г.А.³, Колоскова О.К.⁴, Власова О.В.⁴,
Олексюк В.М.⁵, Банасєвич В.В.⁶, Гомон Р.О.⁷, Васьківська В.П.⁸, Носова І.О.⁹,
Шєвчук О.В.¹⁰, Рилєвникова Т.П.¹¹

¹Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

³Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачєвського МОЗ України,
м. Тернопіль, Україна

⁴Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

⁵Хмельницька обласна лікарня, м. Хмельницький, Україна

⁶Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня, м. Івано-Франківськ, Україна

⁷Вінницька обласна дитяча лікарня, м. Вінниця, Україна

⁸Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня, м. Житомир, Україна

⁹Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна

¹⁰Рівненська обласна дитяча лікарня, м. Рівне, Україна

¹¹Медичний центр «ДІВА», м. Київ, Україна

Пробіотики у передчасно народжених дітей. Існуюча практика в Україні та відкриті питання щодо їх застосування

Резюме. Мета: проаналізувати існуючу практику застосування пробіотиків, порівняти її з міжнародними рекомендаціями з метою розробки алгоритму призначення пробіотиків передчасно народженим немовлятам. **Матеріали та методи.** У мультицентрове дослідження було включено 821 дитину з відсутністю вроджених вад розвитку, гестаційний вік новонароджених ≤ 32 тижні. **Результати.** Застосування пробіотиків вірогідно зменшує ризик некротизуючого ентероколіту (НЕК) у передчасно народжених немовлят. *Lactobacillus rhamnosus GG ATCC 53103* (Актив Флора бебі) вірогідно знижує ризик розвитку НЕК у передчасно народжених немовлят (ВШ 0,83, $p = 0,015$) з корекцією певних факторів ризику (гестаційний вік, оцінка за шкалою Апгар, кесарів розтин, застосування штучної вентиляції легень), при цьому такого зв'язку щодо інших пробіотиків не отримано. **Висновки.** На сьогодні є вагомі аргументи щодо рутинного використання пробіотиків для лікування передчасно народжених немовлят у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН), насамперед з метою запобігання розвитку НЕК. Застосування пробіотика *L. rhamnosus GG ATCC53103*, з дотриманням рекомендацій щодо його безпечності для застосування у передчасно народжених, зменшує ризик розвитку НЕК у цієї категорії пацієнтів. Вибір пробіотика для призначення немовлятам у ВІТН рекомендується проводити за таким алгоритмом: 1) з'ясувати можливість застосування штаму/штамів пробіотика відповідно до рекомендацій ESPGHAN; 2) проаналізувати додаткові речовини, що входять у склад пробіотика, та оцінити їх безпечність для передчасно народжених дітей; 3) визначити якість та безпечність пробіотика, акцентуючи увагу на кількості проведених досліджень, і гарантії виробника щодо застосування саме у передчасно народжених дітей.

Ключові слова: пробіотики; передчасно народжені діти; некротизуючий ентероколіт; cencuc; *Lactobacillus rhamnosus GG*

Наступним етапом дослідження було порівняння захворюваності передчасно народжених немовлят залежно від застосування пробіотиків. З цією метою всі пацієнти були розподілені на 2 групи. Немовлята, які отримували в комплексному лікуванні пробіотики (n = 408), становили I групу. У II групу увійшли діти, які не отримували пробіотики (n = 413). Для мінімізації системних помилок та дії конфаундінгів проаналізовано основні характеристики пацієнтів у групах. За результатами дослідження, немовлята I групи (які отримували пробіотики) вірогідно відрізнялися від пацієнтів II групи за гестаційним віком, оцінкою за шкалою Апгар на 1-й хвилині та потребою у вентиляційній підтримці (табл. 2)

Для з'ясування частоти виникнення ускладнень, характерних для передчасно народжених дітей, та підтвердження зв'язку між ними та застосуванням пробіотиків проведено простий і множинний логістичний регресійний аналіз. За результатами простого регресійного аналізу виявлено вірогідний зв'язок між застосу-

ванням пробіотиків і розвитком тяжких внутрішньо-шлункових крововиливів (ВШК) та НЕК. Тривалість лікування передчасно народжених немовлят у ВІТН була приблизно однаковою і не асоціювалась із застосуванням пробіотиків за регресією Пуассона (табл. 3).

При застосуванні множинного логістичного регресійного аналізу після корекції з урахуванням низки факторів, які можуть бути потенційними конфаундингами (гестаційний вік, шкала Апгар, кесарів розтин, ШВЛ), виявлено, що застосування пробіотиків вірогідно зменшувало шанси виникнення в дитини НЕК (відношення шансів (ВШ) 0,44) (табл. 4). Подібні зв'язки спостерігалися і для гестаційного віку, оскільки більший термін гестації вірогідно зменшував ймовірність виникнення НЕК (ВШ 0,82).

Водночас застосування пробіотиків не мало вірогідного впливу на виникнення тяжких ВШК після корекції з урахуванням тих же самих факторів ризику, натомість збільшення гестаційного віку вірогідно зменшувало ризик виникнення ВШК, а проведення кесаревого розтину, навпаки, збільшувало такий ризик (табл. 5).

Отже, застосування пробіотиків вірогідно зменшує шанси виникнення в передчасно народженої дитини НЕК та не впливає на розвиток тяжких ВШК, що збігається з даними інших науковців [17].

На сьогодні залишається ще не вирішеним до кінця питання призначення першої дози пробіотика. За результатами нашого дослідження, 20,6 % немовлят отримали препарат з першим годуванням (рис. 2). Варто зазначити, що зв'язок між раннім призначенням пробіотиків та розвитком НЕК знаходиться на межі статистичної значущості — ВШ 0,16 (95% ДІ 0,02–1,18), p = 0,072, що підтверджує необхідність подальших досліджень з більшою когортою пацієнтів.

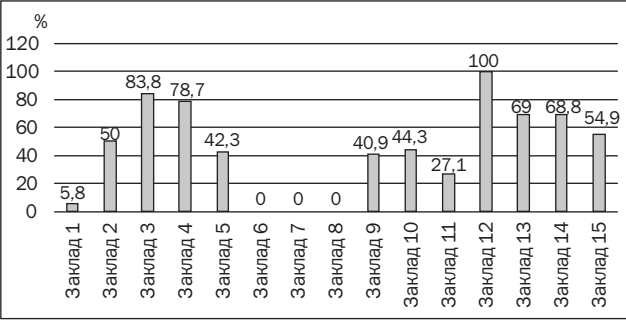


Рисунок 1. Частка дітей, яким призначались пробіотики упродовж першого тижня життя, в різних закладах

Таблиця 2. Основні клінічні характеристики немовлят обстежених груп

Показники	Група I (з пробіотиками) n = 408	Група II (без пробіотиків) n = 413	P
Маса при народженні (г), M ± m	1370,00 ± 20,32	1315,70 ± 22,06	0,069
Гестаційний вік (тижні), M ± m	29,51 ± 0,10	29,06 ± 0,12	0,004
Кесарів розтин, n (%)	221 (55,81)	241 (59,51)	0,290
Шкала Апгар на 1-й хв (бали), M ± m	5,50 ± 0,07	4,790 ± 0,087	< 0,001
ШВЛ, n (%)	141 (34,14)	54 (13,24)	< 0,001

Таблиця 3. Асоціації між виникненням деяких захворювань та застосуванням пробіотиків у передчасно народжених дітей при простому логістичному регресійному аналізі

Захворювання	Група I (з пробіотиками) n = 408	Група II (без пробіотиків) n = 413	ВШ (95% ДІ)	P
Сепсис, n (%)	45 (11,0)	34 (8,2)	1,38 (0,86–2,2)	0,176
ВШК тяжкі, n (%)	12 (2,9)	25 (6,1)	0,47 (0,23–0,94)	0,042
БЛД, n (%)	23 (5,6)	16 (3,9)	1,48 (0,77–2,84)	0,235
НЕК, n (%)	16 (3,9)	37 (9,0)	0,41 (0,23–0,76)	0,0041
Тривалість лікування, дні	37,2	21,8	1,65e (–0,0000439–0,0000472)*	0,919

Примітки: БЛД — бронхолегенева дисплазія; * — за регресією Пуассона.

Наступним кроком дослідження було вивчення спектра пробіотиків, які призначалися новонародженим, та з'ясування зв'язку між застосуванням окремих пробіотиків та розвитком НЕК.

З усього спектра пробіотиків у комплексному лікуванні новонароджених найчастіше застосовувались такі штами: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 — у 40,55 % випадків, *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 (Актив Флора бебі) — у 31,44 % випадків, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 — у 16,4 % немовлят. Водночас на практиці використовувались такі пробіотики: полікомпонентний препарат, що містить *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* — у 4,33 % немовлят, монокомпонентний препарат *Bifidobacterium bifidum* — у 4,10 % пацієнтів,

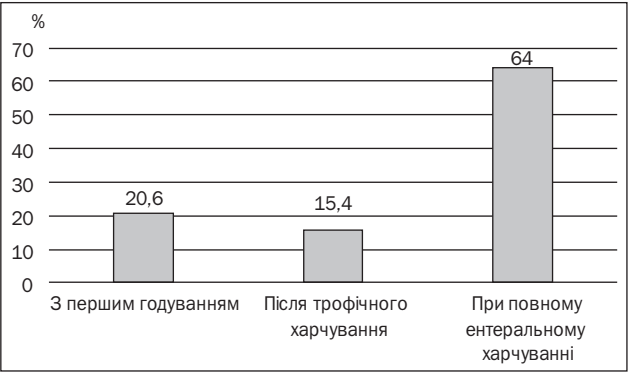


Рисунок 2. Розподіл немовлят за часом призначення пробіотиків

семикомпонентний: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus* — у 2,05 % випадків та монокомпонентний *Bifidobacterium* BB-12 — у 1,14 % немовлят.

Детальний аналіз неонатальної захворюваності засвідчив, що частота НЕК, ВШК, бронхолегеневої дисплазії у немовлят, які отримували пробіотик *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103, була вірогідно нижчою порівняно з пацієнтами, які його не отримували (табл. 6).

Множинний логістичний регресійний аналіз після корекції з урахуванням низки факторів (гестаційний вік, кесарів розтин, оцінка за шкалою Апгар, ШВЛ) підтвердив вірогідний зв'язок між зниженням частоти розвитку НЕК та застосуванням пробіотика, що містить штаму *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103, про що свідчить показник ВШ 0,83 (95% ДІ 0,011–0,62), $p = 0,015$ (табл. 7).

Подібний аналіз проведено для пробіотика, що містить штаму *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-1 (табл. 8). Призначення передчасно народженим дітям даного пробіотика не асоціювалось із зниженням шансів щодо розвитку НЕК ($p = 0,110$), при цьому виявлено зв'язок між гестаційним віком та виникненням НЕК.

Застосування пробіотика, що містить *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, також не виявило вірогідних асоціацій щодо зниження розвитку НЕК ($p = 0,789$) при множинному логістичному регресійному аналізі (табл. 9).

Таблиця 4. Асоціації між виникненням НЕК та застосуванням пробіотиків при множинному логістичному регресійному аналізі

Фактори ризику	ВШ	95% ДІ	Р
Пробіотики (так, ні)	0,44	0,22–0,86	0,017
Гестаційний вік (тижні)	0,82	0,71–0,95	0,010
Кесарів розтин (так, ні)	1,005	0,53–1,89	0,986
Шкала Апгар на 1-й хв (бали)	1,14	0,92–1,43	0,228
Застосування ШВЛ (так, ні)	1,17	0,56–2,44	0,669
_cons	13,3	0,25–705,79	0,202

Таблиця 5. Асоціації між виникненням внутрішньошлункових крововиливів та застосуванням пробіотиків при множинному логістичному регресійному аналізі

Фактори ризику	ВШ	95% ДІ	Р
Пробіотики (так, ні)	0,63	0,29–1,35	0,234
Гестаційний вік (тижні)	0,76	0,63–0,90	0,002
Кесарів розтин (так, ні)	2,18	1,00–4,75	0,049
Шкала Апгар на 1-й хв (бали)	0,85	0,67–1,08	0,186
Застосування ШВЛ (так, ні)	1,39	0,61–2,15	0,423
_cons	199,2	1,98–20006,08	0,024

Обговорення

У даному дослідженні наведено неоднозначні підходи щодо призначення пробіотиків для новонароджених, які лікуються у ВІТН, — від рекомендацій для всіх пацієнтів до відсутності таких призначень. Результати дослідження підтверджують невизначеність щодо практики рутинного чи обмеженого призначення препаратів даної групи. При цьому, за даними літератури,

багато країн світу запровадили рутинне використання пробіотиків, включаючи їх у національні стандарти. Наприклад, в Японії рутинне застосування пробіотиків у недоношених призвело до зменшення частоти НЕК [18], у Туреччині кожному новонародженому з дуже низькою масою тіла призначається пробіотик до моменту виписки з лікарні [19], у Новій Зеландії рекомендується рутинне призначення пробіотика передчасно

Таблиця 6. Частота неонатальної захворюваності передчасно народжених дітей залежно від застосування пробіотика, що містить *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103, n (%)

Захворювання	Із застосуванням <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103, n = 138	Без застосування <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103, n = 413	P
Сепсис	22 (15,94)	34 (8,23)	0,014
ВШК тяжкі	0	25 (6,05)	0,001
БЛД	16 (3,87)	15 (10,87)	0,004
НЕК	1 (0,72)	37 (8,96)	0,011

Таблиця 7. Асоціації між виникненням НЕК та застосуванням пробіотика, що містить шта *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103

Показники	ВШ	95% ДІ	P
Пробіотик, що містить <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12 (так, ні)	0,83	0,011–0,62	0,015
Гестаційний вік (тижні)	0,86	0,72–1,03	0,098
Кесарів розтин (так, ні)	0,71	0,33–1,53	0,392
Шкала Апгар на 1-й хв (бали)	1,09	0,84–1,43	0,488
Застосування ШВЛ (так, ні)	1,27	0,04–2,93	0,562
_cons	4,74	0,045–487,78	0,512

Таблиця 8. Асоціації між виникненням НЕК та застосуванням пробіотика, що містить *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12

Показники	ВШ	95% ДІ	P
Пробіотик, що містить <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12 (так, ні)	0,187	0,024–1,46	0,110
Гестаційний вік (тижні)	0,83	0,69–0,99	0,044
Кесарів розтин (так, ні)	0,62	0,29–1,34	0,225
Шкала Апгар на 1-й хв (бали)	1,11	0,85–1,46	0,436
Застосування ШВЛ (так, ні)	1,25	0,53–2,92	0,600
_cons	12,83	0,12–1358	0,283

Таблиця 9. Асоціації між виникненням НЕК та застосуванням пробіотика, що містить *Lactobacillus reuteri* DSM 17938

Показники	ВШ	95% ДІ	P
Пробіотик, що містить <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 (так, ні)	0,90	0,43–1,89	0,789
Гестаційний вік (тижні)	0,82	0,70–0,97	0,018
Кесарів розтин	1,00	0,515–1,95	0,988
Шкала Апгар на 1-й хв (бали)	1,18	0,92–1,81	0,177
Застосування ШВЛ (так, ні)	1,33	0,61–2,89	0,471
_cons	9,47	0,152–590,4	0,286

народженим немовлятам із терміном гестації менше ніж 32 тижні або з масою тіла менше ніж 1800 г, малим щодо гестаційного віку, новонародженим з аномальним пуповинним кровоотоком (за даними доплерометрії) [20]. У Польщі з метою запобігання патологічній колонізації шлунково-кишкового тракту рекомендоване рутинне призначення пробіотиків [21]. Результати ретроспективного 10-річного спостереження у Великобританії показали ефективність рутинного використання мультикомпонентних пробіотиків з *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* для запобігання розвитку НЕК та пізнього сепсису у передчасно народжених немовлят менше ніж 32 тижні гестації у ВІТН [22]. Рутинне застосування пробіотиків для новонароджених групи високого ризику, передчасно народжених менше ніж 32 тижні гестації у ВІТН Північної Америки, Канади продемонструвало високу ефективність щодо зниження частоти НЕК у цих пацієнтів [12, 23].

Проте застосування пробіотиків, як правило, не є повсякденною рутинною практикою у різних ВІТН, навіть у межах однієї країни. Наприклад, у США [24] та Німеччині [25] пробіотики призначають від 14 до 58 % відділень. Водночас у заяві комісара FDA Скотта Готтліба зазначено, що, зважаючи на розвиток наукових досліджень, не рекомендується рутинне застосування продуктів, які містять живі мікроорганізми, що використовуються для профілактики, лікування захворювань у людини [26].

Таким чином, практичне застосування пробіотиків у неонатальних центрах, ВІТН неоднозначне в усьому світі. Це пов'язано з багатьма чинниками. По-перше, на сьогодні все ще бракує доказів щодо найоптимальнішої стратегії лікування, а саме виду штамів та дози [27]. По-друге, спостерігається недостатня кількість продуктів, ефективність яких протестована в клінічних випробуваннях. По-третє, дані щодо безпечності застосування препаратів у передчасно народжених немовлят, у яких знижена імунологічна спроможність, часто є недостатніми або некоректними [28]. Викликає занепокоєння якість пробіотиків, певні штами яких спричинили клінічні прояви НЕК, сепсису в імуносупресивних пацієнтів [29–31], у немовлят з додатковими факторами ризику, що погіршують цілісність кишечника, або в асоціації з вродженими аномаліями [32]. Зважаючи на ці випадки, вчені акцентують увагу на важливості забезпечення лікарень відповідним обладнанням, технологіями, що дозволяють ідентифікувати пробіотичний сепсис у немовлят, які отримують пробіотики.

Некротизуючий ентероколіт — тяжке запальне захворювання кишечника, яке є причиною тривалої госпіталізації, несприятливого віддаленого катамнезу і навіть смерті, переважно у передчасно народжених немовлят [33]. Результати власних досліджень показують ефективність застосування пробіотиків для зменшення ризику розвитку НЕК. Водночас численні рандомізовані контрольовані випробування та метааналізи підтверджують доцільність призначення пробіотиків для запобігання НЕК, свідчать про зменшення ризику сепсису і навіть смерті передчасно народжених дітей

[7, 34]. У перспективі майбутні клінічні випробування повинні зосереджуватися на створенні високоякісних пробіотичних препаратів з адекватними штамами та коректними дозами для передчасно народжених немовлят.

За результатами власних досліджень, лише 20,6 % немовлят отримували пробіотики з першим годуванням, що узгоджується із сучасними рекомендаціями інших країн. Так, відповідно до рекомендацій Нової Зеландії, деяких відділень інтенсивної терапії в США, з першим годуванням малюк, за згодою батьків, отримує пробіотики (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*) [12, 20]. Клінічна практика раннього призначення пробіотиків з мінімальним трофічним харчуванням, з грудним молоком у ВІТН свідчить про ефективність такої суплементзації щодо зниження частоти та інтенсивності колонізації кишечника патогенною флорою, запобігання розвитку НЕК у новонароджених з дуже низькою масою тіла [35, 36]. Грудне молоко та пробіотики посилюють бар'єрні властивості слизової оболонки, формують нормальну мікробіоту кишечника, колонізацію коменсальними бактеріями, що модифікують експресію генів, активізуючи імунологічні реакції, імуностимуляцію, імунomodуляцію, забезпечують моторику, нейротрансмісію [37].

Щодо видів пробіотиків, у даному дослідженні використовувалися моно- та полікомпонентні пробіотики — *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*. Застосування монокомпонентного пробіотика *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 супроводжувалося вірогідним зниженням шансів розвитку в немовляти НЕК (ВШ 0,83, $p = 0,015$) з корекцією певних факторів ризику (гестаційний вік, оцінка за шкалою Апгар, кесарів розтин, застосування ШВЛ), при цьому такого зв'язку щодо інших пробіотиків не отримано. Відповідно до новітніх даних ESPGHAN Committee on Nutrition and the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics, не всі з наведених штамів пробіотиків рекомендовано застосовувати у передчасно народжених немовлят. Зараз існує умовна рекомендація (з низькою визначеністю доказів) щодо окремого застосування або в комбінації, з дотриманням усіх питань безпечності, таких штамів, як *L. rhamnosus* GG ATCC53103, *B. infantis* Bb-02, *B. lactis* Bb-12 та *Str. thermophilus* TH-4 для зниження частоти НЕК у передчасно народжених немовлят [38]. А деякі штами пробіотиків — *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* взагалі не включено в цей перелік. При цьому експерти акцентують увагу на дотриманні всіх питань безпечності щодо призначення пробіотиків передчасно народженим дітям [38].

За результатами узагальнених систематичних оглядів, рандомізованих контрольованих досліджень щодо антенатальних та постнатальних стратегій запобігання НЕК, застосування комбінованих пробіотиків знижує

частоту розвитку НЕК (доказ помірної вірогідності) [39–41]. Водночас акцентується увага на необхідності проведення подальших досліджень, спрямованих на визначення оптимальної стратегії лікування пробіотиками для запобігання ускладненням у передчасно народжених немовлят.

Деякі експерти пропонують перед прийняттям рішення щодо рутинного призначення пробіотика у ВІТН підвищувати якість пробіотика з точки зору оцінювання бажаного ефекту пробіотиків на виникнення НЕК та оцінювання їх безпечності [7]. Зокрема, у роботі M.J. Vermeulen зі співавторами зазначено, що всі центри, які використовують пробіотики для лікування передчасно народжених дітей, повинні перевіряти безпечність продукції на додаток до звітів виробників про її якість [42]. Тим часом клініцисти та виробники повинні співпрацювати для визначення стандартів якості пробіотичних препаратів у клінічних умовах, поки відсутні специфічні міжнародні норми.

Висновки

1. На сьогодні є вагомі аргументи щодо рутинного використання пробіотиків для лікування передчасно народжених немовлят у ВІТН, насамперед з метою запобігання розвитку НЕК. Застосування пробіотика *L. rhamnosus* GG ATCC53103, з рекомендаціями щодо його безпечності для застосування у передчасно народжених, зменшує ризик розвитку НЕК в цієї категорії пацієнтів.

2. Існуючі клінічні практики застосування пробіотиків у ВІТН України принципово не відрізняються від міжнародних рекомендацій, за винятком призначення препаратів зі штамми, які не рекомендовані ESPGHAN до застосування у передчасно народжених дітей.

3. Проблематичними залишаються питання щодо гарантування якості та безпечності пробіотиків, особливо в аспекті їх мультикомпонентного складу та наявності додаткових речовин, безпечність яких при застосуванні у передчасно народжених дітей не доведено.

4. Вибір пробіотика для призначення дітям у ВІТН рекомендуємо проводити за таким алгоритмом: 1) з'ясувати можливість застосування штаму/штамів пробіотика відповідно до рекомендацій ESPGHAN; 2) проаналізувати додаткові речовини, що входять у склад пробіотика, та оцінити їх безпечність для передчасно народжених дітей; 3) визначити якість та безпечність пробіотика, акцентуючи увагу на кількості проведених досліджень, і гарантії виробника щодо застосування саме у передчасно народжених дітей.

Примітка. При призначенні пробіотика, який містить *L. rhamnosus* GG ATCC53103, використовувалась ТМ «Актив Флора бебі» виробництва «Комарко Сп.з.о.о.», Польща, для «Альпен Фарма АГ». Актив Флора бебі відповідає наступним критеріям, які надані в цьому дослідженні:

— може використовуватися у недоношених дітей і новонароджених з низькою вагою при народженні;

— діюча речовина відповідає рекомендаціям ESPGHAN;

— не містить алергенних речовин, таких як білок коров'ячого молока, молоко і похідні продукти (включаючи лактозу), сахароза. Продукт без глютену;

— сировина та готовий продукт проходять суворий контроль якості;

— пробіотичні властивості *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 підтверджено науковими дослідженнями.

Спосіб споживання та рекомендована добова доза:

— дітям від народження до 3 років — по 1 краплі 1 раз на день під час їжі;

— дітям віком від 3 до 12 років — по 6 крапель на день під час їжі;

— дітям старше від 12 років та дорослим — по 12 крапель на день.

Капати безпосередньо у рот або додати до молока/води, їжі. Перед застосуванням необхідно збовтати флакон з краплями. Не додавати до гарячого! Не змінює смак напоїв і їжі.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Puhan M.A., Schunemann H.J., Murad M.H. et al. A grade working group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ*. 2014. 349. g5630.
2. Lee J.S., Polin R.A. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin. Neonatol.* 2003. 8. 449-59.
3. Eaton S., Rees C.M., Hall N.J. Current Research on the Epidemiology, Pathogenesis, and Management of Necrotizing Enterocolitis. *Neonatology*. 2017. 111. 423-430.
4. Niño D.F., Sodhi C.P., Hackam D.J. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. 13. 590-600.
5. Lim J.C., Golden J.M., Ford H.R. Pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Surg. Int.* 2015. 31. 509-518.
6. Torrazza R.M., Neu J. The altered gut microbiome and necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2013. 40. 93-108.
7. Patel R.M., Underwood M.A. Probiotics and necrotizing enterocolitis. *Semin. Pediatr. Surg.* 2018 Feb. 27(1). 39-46. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.11.008. Epub 2017 Nov 6.
8. Neu J. Preterm infant nutrition, gut bacteria, and necrotizing enterocolitis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2015. 18. 285-288.
9. Underwood M.A. Impact of probiotics on necrotizing enterocolitis. *Semin. Perinatol.* 2017. 41. 41-51.
10. Embleton N.D., Zalewski S., Berrington J.E. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016. 29. 256-261.
11. Yu W., Sui W., Mu L. et al. Preventing necrotizing enterocolitis by food additives in neonates: A network meta-analysis revealing the efficacy and safety. *Medicine (Baltimore)*. 2017. 96. e6652.
12. Janvier A., Malo J., Barrington K.J. Cohort study of probiotics in a North American neonatal intensive care unit. *J. Pediatr.* 2014. 164. 980-985.
13. Fernandez-Carrocera L.A., Solis-Herrera A., Cabanillas-Ayon M. et al. Double-blind, randomised clinical assay to evaluate the efficacy of probiotics in preterm newborns weighing less than 1500g in the

prevention of necrotizing enterocolitis. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* 2013. 98(1). F5-F9.

14. Rohnitsky A., Ng E., Asztalos E., Shama Y., Karol D., Findlater C., Garsch M. A Quality Improvement Intervention to Reduce Necrotizing Enterocolitis in premature infants with Probiotic Supplementation. *Pediatr. Qual. Saf.* 2019 Sep 9. 4(5). e201.

15. Chowdhury T., Ali M.M., Hossain M.M. et al. Efficacy of probiotics versus placebo in the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm very low birth weight infants: a double-blind randomized controlled trial. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2016. 26. 770-4.

16. Fujii T., Ohtsuka Y., Lee T. et al. Bifidobacterium breve enhances transforming growth factor beta1 signaling by regulating Smad7 expression in preterm infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006. 43. 83-8.

17. Sun J., Marwah G., Westgarth M., Buys N., Ellwood D., Gray P.H. Effects of Probiotics on Necrotizing Enterocolitis, Sepsis, Intraventricular Hemorrhage, Mortality, Length of Hospital Stay, and Weight Gain in Very Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Adv. Nutr.* 2017 Sep 15. 8(5). 749-763. doi: 10.3945/an.116.014605. Print 2017 Sep.

18. Isayama T., Lee S.K., Mori R., Kusuda S., Fujimura M., Ye X.Y., Shah P.S. Canadian Neonatal Network; Neonatal Research Network of Japan. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. *Pediatrics.* 2012. 130. e957-e965.

19. Luoto R., Isolauri E., Lehtonen L. Safety of Lactobacillus GG Probiotic in Infants with Very Low Birth Weight: Twelve Years of Experience. *Clinical Infectious Diseases.* 2010 May 1. 50. 9. 1327-1328.

20. Probiotics. <https://www.starship.org.nz/guidelines/probiotics-inflorant>

21. Стандарти медичної допомоги новонародженим в Польщі. За ред. проф., д-ра габ. мед. наук М.К. Боршевської-Корнацької.

22. Robertson C., Savva G.M., Clapuci R., Jones J., Maimouni H., Brown E., Minocha A. Incidence of necrotizing enterocolitis before and after introducing routine prophylactic Lactobacillus and Bifidobacterium probiotics. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* 2019 Oct 30. pii: fetal-neonatal-2019-317346. d

23. Taylor R.S. Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis: Too cheap and easy? *Paediatr. Child Health.* 2014. 19. 351-352.

24. Viswanathan S., Lau C., Akbari H., Huyen C., Walsh M.C. Survey and evidence based review of probiotics used in very low birth weight preterm infants within the United States. *J. Perinatol.* 2016. 36. 1106-1111.

25. Denkel L.A., Schwab F., Garten L., Geffers C., Gastmeier P., Piening B. Protective effect of dual-strain probiotics in preterm infants: a multi-center time series analysis. *PLoS ONE.* 2016. 11. e0158136.

26. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, MD, on advancing the science and regulation of live microbiome-based products used to prevent, treat, or cure diseases in humans. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-advancing-science-and-regulation-live-microbiome-based>

27. Van den Akker C.H.P., van Goudoever J.B., Szajewska H. et al. Probiotics for preterm infants: a strain specific systematic review and network meta-analysis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018. 67(1). 103-122.

28. Bafeta A., Koh M., Riveros C., Ravnaud P. Harms reporting in randomized controlled trials of interventions aimed at modifying microbiota: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2018. 169. 240-247.

29. Escribano E., Zozaya C., Madero R., Sánchez L., van Goudoever J., Rodriguez J.M., de Pípaon M.S. Increased incidence of necro-

tizing enterocolitis associated with routine administration of Inffloran™ in extremely preterm infants. *Benef. Microbes.* 2018. 9. 683-690.

30. Costa R.L., Moreira J., Lorenzo A., Lamas C.C. Infectious complications following probiotic ingestion: a potentially underestimated problem? A systematic review of reports and case series. *BMC Complement. Altern. Med.* 2018. 18. 329.

31. Serce O., Benzer D., Gursoy T., Karatekin G., Ovali F. Efficacy of *Sacharomyces boulardii* on necrotizing enterocolitis or sepsis in very low birth weight infants: A randomized controlled trial. *Early Hum. Dev.* 2013. 89. 1033-6.

32. Esaiassen E., Cavanagh P., Hjerde E., Simonsen G.S., Stoen R., Klingenberg C. Bifidobacterium longum Subspecies infantis Bacteremia in 3 extremely preterm infants receiving probiotics. *Emerg. Infect. Dis.* 2016. 22. 1664-1666.

33. Al Tawil K., Sumaily H., Ahmed I.A. et al. Risk factors, characteristics and outcomes of necrotizing enterocolitis in late preterm and term infants. *J. Neonatal. Perinatal. Med.* 2013. 6. 125-130.

34. Underwood M.A. Arguments for routine administration of probiotics for NEC prevention. *Curr. Opin. Pediatr.* 2019 Apr. 31(2). 188-194. doi: 10.1097/MOP.0000000000000732.

35. Manzoni P., Mostert M., Leonessa M.L., Priolo C., Farina D., Monetti C. et al. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin. Infect. Dis.* 2006. 42. 1735-1742.

36. Dermyshe E., Wang Y., Yan C., Hong W., Qiu G., Gong X., Zhang T. The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants. *Neonatology.* 2017. 112. 9-23.

37. Braga T.D., da Silva G.A.P., de Lira P.I.C., de Carvalho Lima M. Efficacy of Bifidobacterium breve and Lactobacillus casei oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2010. 93(1). 81-86.

38. Van den Akker C.H.P., van Goudoever J.B., Shamir R., Domellof M., Embleton N.D., Hojsak I., Lapillonne A. et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition and the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020 Feb 7. doi: 10.1097/MPG.0000000000002655.

39. Xiong T., Maheshwari A., Neu J., Ei-Saie A., Pammi M. An Overview of Systematic Reviews of Randomized-Controlled Trials for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Neonatology.* 2020. 117(1). 46-56. doi: 10.1159/000504371.

40. Bi L.W., Yan B.L., Yang Q.Y., Li M.M., Cui H.L. Which is the best probiotic treatment strategy to prevent the necrotizing enterocolitis in premature infants: A network meta-analysis revealing the efficacy and safety. *Medicine (Baltimore).* 2019 Oct. 98(41). e17521.

41. Jiao X., Fu M.D., Wang Y.Y., Xue J., Zhang Y. Bifidobacterium and Lactobacillus for preventing necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *World J. Pediatr.* 2020 Apr. 16(2). 135-142. doi: 10.1007/s12519-019-00297-5. Epub 2019 Sep 4.

42. Vermeulen M.J., Luijckendijk A., van Toledo L., van Kaam A.H., Reiss I.K.M. Quality of probiotic products for preterm infants: Contamination and missing strains *Acta Paediatr.* 2020 Feb. 109(2). 276-279. doi: 10.1111/apa.14976. Epub 2019 Sep 30.

Отримано/Received 01.12.2021

Рецензовано/Revised 10.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 18.12.2021 ■

Ye.V. Shunko¹, A.V. Sliusarieva², H.A. Pavlyshyn³, O.K. Koloskova⁴, O.V. Vlasova⁴, V.M. Oleksiuk⁵, V.V. Banasevych⁶, R.O. Gomon⁷, V.P. Vaskivska⁸, I.O. Nosova⁹, O.V. Shevchuk¹⁰, T.P. Rylovnikova¹¹

¹Shupyk National Healthcare University, Kyiv, Ukraine

²Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

³I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of MH of Ukraine, Ternopil, Ukraine

⁴Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

⁵Khmelnitska Regional Hospital, Khmelnytskyi, Ukraine

⁶Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine

⁷Vinnytsia Regional Children's Hospital, Vinnytsia, Ukraine

⁸Zhytomyr Regional Children's Clinical Hospital, Zhytomyr, Ukraine

⁹Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

¹⁰Rivne Regional Children's Hospital, Rivne, Ukraine

¹¹DIVA Medical Center, Kyiv, Ukraine

Probiotics in premature infants. Current practice in Ukraine and open questions on their application

Abstract. Purpose: to analyze the existing practice of using probiotics, compare it with international recommendations to develop an algorithm for prescribing probiotics to premature infants. **Materials and methods.** The multicenter study included 821 children with no birth defects and gestational age of newborns ≤ 32 weeks. **Results.** The use of probiotics significantly reduces the risk of necrotizing enterocolitis (NEC) in premature infants. *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 (Active Flora Baby) significantly reduces the risk of NEC in premature infants (OR 0.83, $p = 0.015$) with correction of certain risk factors (gestational age, Apgar score, cesarean section, use of artificial ventilation), while such a relationship with other probiotics was not obtained. **Conclusions.** Today, there are strong arguments for the routine use of probiotics to treat premature infants in neonatal intensive care units (NICU),

primarily to prevent the development of NEC. The application of probiotic *L. rhamnosus* GG ATCC53103, in compliance with its safety recommendations for use in premature infants, reduces the risk of NEC in this category of patients. The choice of a probiotic for prescribing to infants in NICU is recommended to be carried out according to the following algorithm: 1) to determine the possibility of using the probiotic strain/strains following the recommendations of ESPGAN; 2) to analyze additional substances of the probiotic and evaluate their safety for premature infants; 3) to determine the quality and safety of the probiotic, focusing on the number of studies conducted, and the manufacturer's guarantees for use in premature infants.

Keywords: probiotics; premature infants; necrotizing enterocolitis; sepsis; *Lactobacillus rhamnosus* GG

Едермік



гель



краплі оральні

АНТИГІСТАМІННИЙ ЗАСІБ^{1,2}



для малюків
від 1 місяця^{1,2}



починає діяти
протягом 30 хв
після прийому¹



не містить спирту
і барвників^{1,2}



Алергія на
продукти
харчування¹⁻³



Свербіж при
атопічному
дерматиті¹⁻³



Свербіж
неалергічного
походження¹⁻³
(укуси комах,
вітряна віспа та ін.)



Алергія на
лікарські
засоби¹⁻³



Сезонний та
цілорічний
алергічний риніт^{1,3}

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Едермік краплі. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Едермік гель. 3. Е.Ф. Глушко, Т.Н. Суровенко, д.м.н., професор. Особливості застосування антигістамінних препаратів в педіатричній практиці. Медичний советник № 9, 2017.

Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Р.П. № UA/17481/01/01 від 13 червня 2019 р. (наказ МОЗ України від 10 грудня 2020 р. № 2854), Р.П. № UA/16984/01/01 від 22 листопада 2018 р. (наказ МОЗ України від 20 січня 2021 р. № 90). Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63, тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua/web-сайт: www.farmak.ua УКТ/ПРОМО/11/2021/ЕДК/ДМ/001

Сучасні рекомендації щодо лікування атопічного дерматиту й харчової алергії в дітей

Резюме. Атопічний дерматит є найпоширенішим хронічним дитячим запальним захворюванням шкіри. Хронічний і рецидивуючий характер atopічного дерматиту вимагає як активної терапії загострень, так і підтримуючої терапії для підвищення цілісності шкірного бар'єра й запобігання майбутнім рецидивам. Системна терапія є виправданою для пацієнтів, які мають поганий контроль над захворюванням (тяжкий перебіг або значний вплив на якість життя), незважаючи на відповідну місцеву терапію і/або фототерапію. За останні кілька десятиліть поширеність харчової алергії продовжує зростати. Від харчової алергії страждає 6–13 % населення планети. Існує 2 основних типи ліків, які можна використовувати для полегшення симптомів алергічної реакції на їжу: антигістамінні препарати й адреналін. На амбулаторному етапі для профілактики й лікування реакцій на продукти харчування можуть бути використані антигістамінні середники, зокрема диметиндену малеат — Едермік.

Ключові слова: atopічний дерматит; харчова алергія; діти; лікування; диметиндену малеат; Едермік

Атопічний дерматит (АД) є найпоширенішим хронічним дитячим запальним захворюванням шкіри [1, 2]. Ця хвороба проявляється протягом першого року життя в більшості пацієнтів, а до 5 років — у 85–95 % випадків [3, 4].

Хронічний і рецидивуючий характер АД вимагає використання як активної терапії загострень, так і підтримуючої терапії для підвищення цілісності шкірного бар'єра й запобігання майбутнім рецидивам. Системна терапія є виправданою для пацієнтів, які мають поганий контроль над захворюванням (тяжкий перебіг або значний вплив на якість життя), незважаючи на відповідну місцеву терапію і/або фототерапію [5]. При виборі терапевтичного засобу враховується, як використовується місцева або системна терапія — як короткотермінова стратегія чи як довготривала терапія. Терапевтичне поле діяльності АД швидко змінюється, оскільки розробляються нові молекулярні й біологічні методи лікування, спрямовані на конкретні патофізіологічні аспекти захворювання [6].

Нефармакологічні методи лікування Емоменти, купання й основний догляд

Дисфункція шкірного бар'єра має вирішальне значення в патогенезі захворювання [7], і пом'якшувальні засоби відіграють ключову роль у профілактиці, лікуванні й підтриманні ремісії при АД [8]. Раннє використання щоденних емоментів може запобігти захворюванню або затримати його початок у новонароджених з високим ризиком розвитку АД [9, 10]. Було показано, що застосування пом'якшувальних засобів при АД зменшує тяжкість захворювання й знижує потребу у використанні топічних кортикостероїдів (ТКС), а також продовжує час ремісії [11]. У випадках тяжкої форми АД слід застосовувати пом'якшувальні засоби як доповнення до основного медикаментозного лікування, що допомагає зменшити ознаки запалення, включно зі свербіжем, еритемою, тріщинами й ліхенізацією [12]. Немає переконливих доказів, які б підтверджували переваги використання одного типу зволожуючого крему над іншим, і жодне дослідження не визначає опти-

мальну кількість або частоту нанесення [11, 13]. Вибір пом'якшувального засобу слід здійснювати, виходячи з уподобань пацієнта й вказівок лікаря.

Не існує на сьогодні доказового стандарту щодо частоти або тривалості купання, і більшість рекомендацій щодо купання й добавок для ванн ґрунтуються на доказах низького рівня й консенсусі експертів [12, 14]. Консенсус експертів рекомендує купання в теплій воді з подальшим негайним нанесенням зволожуючого крему [13]. При середньому й тяжкому перебігу АД регулярне купання в теплій воді допомагає зволожити шкіру й видалити агенти, що потенційно подразнюють шкіру [12]. Рекомендується використання гіпоалергенного мила або миючих засобів з нейтральним рН, без ароматизаторів [13]. Крім того, слід виявляти загальні алергічні тригери й уникати їх [13].

Згідно з японськими рекомендаціями з лікування АД 2020 року, оптимальна процедура купання й очищення при АД змінюється залежно від кожного пацієнта, сезону й симптомів у того самого пацієнта. Температура води під час купання/приймання душу повинна становити приблизно 38–40 °С, оскільки свербіж шкіри спричиняється водою при температурі 42 °С або вище, тоді як 36–40 °С є оптимальною температурою для відновлення шкірних бар'єрних функцій. Вода випаровується з поверхні шкіри відразу після купання, що приводить до сухості шкіри, тому її не слід залишати без зволожуючого засобу після купання [14].

Існує обмежена кількість доказів, що підтверджують рутинне використання відбілювальних ванн, методів замочування й змазування, а також вологого обгортання (WWT). Необхідні більш масштабні рандомізовані контрольовані випробування, щоб краще зрозуміти їх цінність у лікуванні захворювань [12, 16, 17]. Відбілювальні ванни, що передбачають замочування протягом 5–10 хв двічі на тиждень у воді з гіпохлоритом натрію, не виявляються більш ефективними в зменшенні тяжкості АД порівняно з водними ваннами [18]. Однак ці висновки обмежуються одноцентровими випробуваннями з невеликою популяцією досліджень і відносно коротким подальшим оцінюванням протягом 2–12 тижнів. WWT, що включає ТКС, який наноситься під шар вологих бавовняних бинтів або одягу, може бути більш ефективним, ніж звичайне лікування ТКС; проте якість доказів низька, а результати, що підтверджують цю методику, є суперечливими в усіх дослідженнях [19]. WWT використовується як короткотермінова терапія порятунку при тяжких загостреннях АД, і немає стандартного протоколу щодо тривалості лікування, частоти застосування, а також стероїдного потенціювання [6].

Харчування

Харчова алергія (ХА) була задокументована приблизно в третини дітей з АД помірної тяжкості й тяжкого перебігу. Серед харчових алергенів в дітей молодшого віку найчастіше спричиняють розвиток загострень коров'яче молоко, курячі яйця, арахіс, соя, горіхи й риба, причинна алергенна їжа варіює залежно від віку.

У дітей старшого віку, підлітків і дорослих слід брати до уваги харчову алергію, пов'язану з пилком [20].

Тому елімінація причинних алергенів приводить до полегшення АД у пацієнтів з виявленою ХА [3, 21]. Немає доказів, які б підтверджували емпіричну відмову від їжі в усіх педіатричних пацієнтів з АД.

Фармакологічна терапія

Антигістамінні препарати

Нещодавній кокранівський огляд не виявив очевидних доказів, які б підтверджували потребу в призначенні антигістамінних препаратів як додаткової терапії при АД [22]. Пероральні неседативні антигістамінні препарати, що застосовуються для лікування свербіжів, не мають жодних додаткових переваг у лікуванні АД [22, 23]. Седативний ефект антигістамінних препаратів не слід використовувати при рутинному лікуванні АД, оскільки їх застосування в дітей шкільного віку може негативно вплинути на успішність у школі [23], а в деяких випадках їх призначення було пов'язане з подовженням інтервалу QT [24].

Згідно з японськими рекомендаціями з лікуванню АД 2020 року, контроль свербіжів є важливим підходом у лікуванні АД. Ефективність антигістамінних препаратів досліджувалася в комбінації з протизапальними місцевими препаратами, такими як ТКС, мазі такролімусу, і зволожуючими препаратами, у результаті чого було зроблено висновок, що вони мають значний вплив на зменшення свербіжів, про що повідомлялося в 75 % із 26 рандомізованих клінічних досліджень (РКД), проведених в Японії і за кордоном. Ці РКД вивчали ефективність антигістамінних препаратів для зняття свербіжів як первинної кінцевої точки. Деякі дослідження повідомляли про полегшення шкірних симптомів, зниження дози ТКС, зниження рангу препарату. Тому застосування антигістамінних препаратів рекомендується як допоміжна терапія до протизапальних місцевих засобів при АД [14].

Перше покоління седативних антигістамінних препаратів, таких як гідроксизин, клемастину фумарат, доксиламін і диметиндену малеат, може забезпечити кращу картину в ситуаціях загострення АД (рівень доказовості D), покращити сон і зменшити інтенсивність свербіжів.

Отже, антигістамінні препарати можуть використовуватися для короточасної ад'ювантної терапії пацієнтів, які мають тяжкі загострення, під час яких порушується сон через наявність інтенсивного свербіжів шкіри [26].

Місцева терапія

Місцева терапія з використанням топічних кортикостероїдів, топічних інгібіторів кальциневрину (ТІК) і/або інгібіторів фосфодіестерази-4 є фармакологічною терапією першого ряду для АД. Вибір ліків повинен здійснюватися індивідуально для кожного пацієнта.

Топічні кортикостероїди

Традиційно ТКС використовували як місцеву терапію першого ряду в понад 110 рандомізованих до-

слідженнях протягом 60 років [27]. ТКС є протизапальними й протисвербіжними середниками, які діють неспецифічно, пригнічуючи вивільнення прозапальних цитокінів [27–29]. Вони мають швидкий початок дії [30] і можуть бути використані як для лікування загострень [31], так і як підтримуюча терапія [32]. Лікування ТКС підбирається відповідно до площі тіла, що підлягає ураженню, і тяжкості АД. З різних існуючих засобів (креми, мазі, пінки, гелі, лосьйони, спреї та розчини) деякі можуть бути більш відповідними [29, 33].

Незважаючи на те, що при належному застосуванні несприятливі наслідки використання ТКС є мінімальними [32], страхи пацієнтів і батьків, пов'язані з їх уживанням, є загальнопоширеними [33]. Відповідне консультування й навчання пацієнтів є важливим для забезпечення дотримання режиму лікування і, зрештою, його успіху.

Побічні ефекти посилюються із збільшенням сили дії ТКС, абсорбції, стоншенням шкіри, тяжкістю захворювання й тривалістю використання [34].

Топічні інгібітори кальциневрину

ТІК діють, пригнічуючи вироблення прозапальних цитокінів [35]. Мазь такролімусу (0,03%) і крем пімекролімусу (1%) схвалені як короткочасне й тривале непостійне лікування АД у Канаді та Європі для дітей віком ≥ 2 років з доведеною ефективністю. Крім того, 0,1% такролімус схвалений для лікування середньотяжкого й тяжкого АД у дітей віком від 16 років. Метааналіз 19 досліджень з АД показав подібну ефективність і безпеку застосування такролімусу й пімекролімусу [36]. Систематичний огляд використання місцевої терапії в дітей віком до 12 років показав, що дані, які підтверджують ефективність і безпеку тривалого застосування ТІК, є надійними [37]. ТІК також безпечні для тривалого використання на всіх ділянках тіла, включно з чутливими зонами, такими як обличчя; однак при нанесенні на дуже запалену шкіру може виникнути відчуття печіння [35, 38].

Топічні інгібітори фосфодіестерази-4

Мазь, що містить криسابорол (2%), показана для місцевого лікування легкого й середньотяжкого АД у пацієнтів віком ≥ 2 роки. Вона інгібує фосфодіестеразу-4, тим самим запобігає виробленню прозапальних цитокінів [39]. Ефективність підтримуючої терапії криسابоролом не вивчалася, тому потрібні дослідження для підтвердження його використання в цьому напрямку.

Фототерапія

Фототерапія разом з емолентами й ТКС може бути відповідним варіантом лікування середньої і тяжкої форми АД. Вузкосмугова фототерапія (NB-UVB) зазвичай є першим вибором серед різних варіантів фототерапії в педіатрії з огляду на її доступність, ефективність і безпеку [21]. Вона не лише прискорює міграцію клітин, загоєння ран і відновлення бар'єрів, але й сприяє продукції антимікробного пептиду й пригнічує прозапальні цитокіни [30]. Невеликі нерандомізовані проспективні дослідження продемонстрували зменшення як об'єктивних, так і суб'єктивних показників тяжкості АД в дітей [41, 42].

Практичні аспекти впровадження фототерапії при АД становлять виклик, особливо в дітей молодшого віку, які не можуть сидіти на місці й дотримуватись інструкцій у фотокабіні. Короткотермінові побічні ефекти фототерапії включають еритему, утворення пухирів, ксероз, свербіж, сонячні опіки й рецидиви інфекції вірусу простого герпесу [43]. Довготривалі побічні ефекти не відомі, а теоретичний ризик фотокарциногенезу й фотостаріння, особливо в дітей, залишається непідтвердженим [43].

Системна терапія

Кілька методів системної терапії використовуються для лікування середньотяжкого й тяжкого АД, стійкого до місцевої терапії і/або фототерапії. До них належать метотрексат, циклоспорин А (CsA), азатіоприн, мофетил мікофенолату (ММФ), преднізолон і біопрепарати, які на сьогодні включають лише дупілумаб. Кілька клінічних настанов опублікували рекомендовані дози для педіатричної популяції [4].

Застосування системних препаратів при АД у дітей, як правило, є нестандартним, з обмеженими підтверджуючими доказами. На даний момент єдиною системною терапією, призначеною для лікування дитячого АД, є дупілумаб у Канаді, Європейському Союзі та США для дітей віком 12–17 років і CsA у Німеччині й Франції для пацієнтів віком від 16 років [44]. Оскільки немає єдиної думки щодо того, яку системну терапію слід використати в першу чергу, методика призначення препаратів дуже різниться. Дослідження Pediatric Dermatology Research Alliance Treatment of severe Atopic dermatitis in children Taskforce (PeDRA TREAT), проведене товариством дитячої дерматології у США та Канаді, повідомляє, що CsA і метотрексат є найбільш часто використовуваними системними препаратами першої лінії [45]. Більшість системних агентів вимагають базового й подальшого лабораторного моніторингу, за винятком преднізолону й дупілумабу [4].

Значна частина даних щодо безпеки системної терапії дитячого АД екстраполюється з інших груп захворювань і досліджень серед дорослих, існує мало рандомізованих досліджень у педіатричній популяції. Існує лише одне опубліковане рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, яке порівнює метотрексат і CsA у 40 дітей із тяжким АД [45, 46]. Це невелике дослідження показало, що і CsA, і метотрексат є клінічно ефективними, відносно безпечними й добре переносяться.

Циклоспорин А

CsA — це пероральний імунодепресант, що діє на зменшення проліферації Т-клітин, а також вироблення інтерлейкіну (IL) -2 і кальциневрину [20]. Дані ретроспективних оглядів [47–50] демонструють добрий профіль безпеки й ефективності при АД. CsA є швидкодіючим і ефективним при лікуванні АД, але має високий показник рецидивів [4].

Метотрексат

Метотрексат є інгібітором синтезу фолієвої кислоти з широкими імуносупресивними властивостями [21].

Дані щодо його застосування при АД включають низку ретроспективних оглядів [51–53], які демонструють добрий профіль ефективності й безпеки. Метотрексат широко використовується в Північній Америці, найчастіше як системна терапія першої або другої лінії [45], частково через її низьку вартість.

Азатіоприн

Азатіоприн — це аналог пурину, який інгібує синтез ДНК і зменшує проліферацію запальних клітин [20]. Він має поступовий початок дії з доброю ефективністю й профілем безпеки [54, 55]. Низька активність тіопурину метилтрансферази асоціюється з підвищеною мієлотоксичністю, і скринінгові тести на активність тіопурину метилтрансферази слід проводити в педіатричних пацієнтів на початковому етапі [21]. Проте показано, що азатіоприн збільшує ризик немеланомного раку шкіри й лімфоми в пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника [56].

Мікофенолат

Продукти мікофенолатів, включно з ММФ і мікофенолатом натрію, діють як інгібітори синтезу пуринів, що вибірково впливають на В- і Т-клітини [21]. Хоча широко вони не застосовуються, ММФ залишається варіантом системної терапії дитячого АД, коли інші варіанти неефективні або не переносяться.

Преднізолон

Преднізолон — системний кортикостероїд, схвалений для лікування АД у низці країн; проте його рутинне використання зазвичай не рекомендується. Через високу частоту рецидивів і питання безпеки системні кортикостероїди слід застосовувати лише за крайніх обставин і як «рятувальне» лікування згідно з консенсусною заявою Міжнародної ради з питань екземи [57]. Тривале застосування пов'язане з такими побічними ефектами, як синдром Кушинга, катаракта, глаукома й порушення росту [57].

Дупілумаб

Дупілумаб — єдиний системний біопрепарат, призначений для лікування АД у дітей віком від 12 років. Він має цілеспрямований механізм дії, що блокує субодиночку загальних рецепторів для IL-4 і IL-13 [58]. Він має сприятливий профіль ефективності й безпеки як у дорослих, так і в дітей із середньотяжкою і тяжкою формами АД, у яких місцева терапія виявилась неефективною [58–60]. Дупілумаб вводять підшкірно. Він має швидкий початок дії.

Нові методи лікування

Нові цільові методи лікування вивчаються в дітей і підлітків із середньотяжкою і тяжкою формами АД, включно з місцевими й системними інгібіторами янускінази (JAK), а також іншими системними біопрепаратами. Аброцитиніб та упадацитиніб, обидва інгібітори JAK, перебувають у фазі 3 клінічних випробувань для підліткового АД (вік 12–17 років). Проводяться подальші дослідження в молодших вікових групах щодо дупілумабу, інгібітору IL-4/IL-13, включно з пацієнтами віком від 6 місяців до 6 років і 6–11 років. Тралокінумаб, інгібітор IL-13, проходить випробування 3-ї фази для пацієнтів віком 12–17 років. Рисанкізумаб,

інгібітор IL-23, пройшов випробування 2-ї фази для пацієнтів віком 12–17 років [4].

За останні кілька десятиліть поширеність харчової алергії продовжує зростати. Від ХА страждає 6–13 % населення планети [61–67]. Нинішнє стрімке зростання ХА пояснюється як екологічними, так і генетичними факторами. У людей, генетично схильних до алергії, такі фактори навколишнього середовища, як спосіб життя, вплив забруднюючих речовин, посилення гігієни й використання антибіотиків, можуть збільшити ризик розвитку ХА [68].

Існує 2 основних типи ліків, які можна використовувати для полегшення симптомів алергічної реакції на продукти харчування:

— антигістамінні препарати — застосовуються для лікування легкої і помірної алергічної реакції;

— адреналін — використовується для лікування тяжких алергічних реакцій (анафілаксія).

Дієтотерапія

У першу чергу потрібно визначити, який харчовий продукт чи продукти викликають алергію, і елімінувати їх. Для дітей раннього віку одним з найпоширеніших алергенів є білок коров'ячого молока (БКМ). При встановленому діагнозі алергії до БКМ у випадку грудного вигодовування дієта з виключенням БКМ призначається матері, при штучному вигодовуванні немовлята мають перебувати на елімінаційній дієті з використанням лікувальної суміші (глибокий гідроліз білка, у деяких випадках — амінокислотна суміш) як мінімум 6 місяців чи до досягнення віку 9–12 місяців. У дітей з алергією до БКМ, які мають тяжкі IgE-залежні реакції, елімінаційна дієта має призначатись до 12–18 місяців життя [69].

Зростання поширеності ХА стимулювало проведення досліджень у цій галузі й дало змогу краще зрозуміти основні механізми її розвитку. Алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ) при ХА вивчалася протягом багатьох років, і деякі клінічні випробування АСІТ завершили 3-тю фазу [70, 71]. Більшість біопрепаратів знаходяться на етапі доклінічного розвитку, хоча деякі з них, такі як омалізумаб (Xolair®; Genentech і Novartis Pharmaceuticals) [72, 73], дупілумаб (Dupixent®; Sanofi і Regeneron Pharmaceuticals) (NCT03793608) та етокімаб (AnaptysBio) (NCT02920021) перебувають у фазі 1/2 клінічних випробувань для ХА.

Алергенспецифічна імунотерапія

Ефективність АСІТ при ХА в даний час підтверджена численними дослідженнями; проте занепокоєння щодо безпеки, тривалого періоду лікування й зменшення десенсибілізації після успішної АСІТ обмежують її більш широке прийняття. Ці обмеження усуваються шляхом використання різних шляхів введення і нових ад'ювантів. Оскільки дані про довготермінові подальші дослідження АСІТ обмежені, поточні дослідження вимірюють стійку безреакцію, яка означає, що введення великих, нечастих доз алергену більше не буде викликати реакції імунної системи дитини [74–76]. Зазвичай вона спостерігається лише

в підгрупі пацієнтів, які пройшли повну імунотерапію. У більшості людей для підтримки стану десенсибілізації необхідне постійне вживання алергену. Крім того, було показано, що інші фактори, такі як фізичні навантаження, спека, алкоголь або інфекція, підвищують чутливість в алергіків, збільшуючи ризик алергічної реакції навіть в осіб, які успішно пройшли імунотерапію до харчових алергенів і перебувають на підтримуючій дозі. На сьогодні стандартизації протоколів АСИТ щодо ХА не вистачає, а клінічні випробування відрізняються щодо типу алергену, способу введення, дозування, частоти, тривалості накопичення, особливостей пацієнта, супутніх захворювань, ступеня чутливості до алергену, використання додаткової терапії і кінцевої точки ефективності. Це слід враховувати при порівнянні результатів різних досліджень. Крім того, наявність групи плацебо допомагає відрізнити природний розвиток толерантності від терапевтичного ефекту внаслідок застосування АСИТ. АСИТ при ХА включає підшкірну імунотерапію (SCIT), пероральну імунотерапію (ОІТ), під'язикову імунотерапію (SLIT) та епікутанну імунотерапію (ЕРІТ). На сьогодні ОІТ

та ЕРІТ є найбільш перспективними. Перші клінічні випробування ОІТ та ЕРІТ були проведені у 1912 і 2010 роках відповідно. Хоча ЕРІТ є відносно новим методом імунотерапії, який має лише п'ять опублікованих клінічних випробувань, він демонструє велику перспективу як метод лікування ХА. ЕРІТ безпечніша, ніж ОІТ; однак ОІТ може збільшити поріг чутливості до алергену до значно більших показників, ніж ЕРІТ. Довготерміновість обох ще досліджується [77].

Неалергенспецифічні методи лікування ХА

Моноклональні антитіла

Розробляється низка біопрепаратів, спрямованих на ключові медіатори алергічного захворювання. Аларміни (IL-25, IL-33, TSLP) є ключовими цитокинами, які продукуються епітеліальними клітинами, є конститутивно доступними й вивільняються при пошкодженні тканин. Ці цитокіни в сукупності називаються тризовними, і вони змушують дендритні та інші клітини викликати відповідь Th2. Дендритні клітини реагують на тривожні реакції шляхом посилення регуляції ліганду OX40 (OX40L), представляючи антигени Т-клітинам

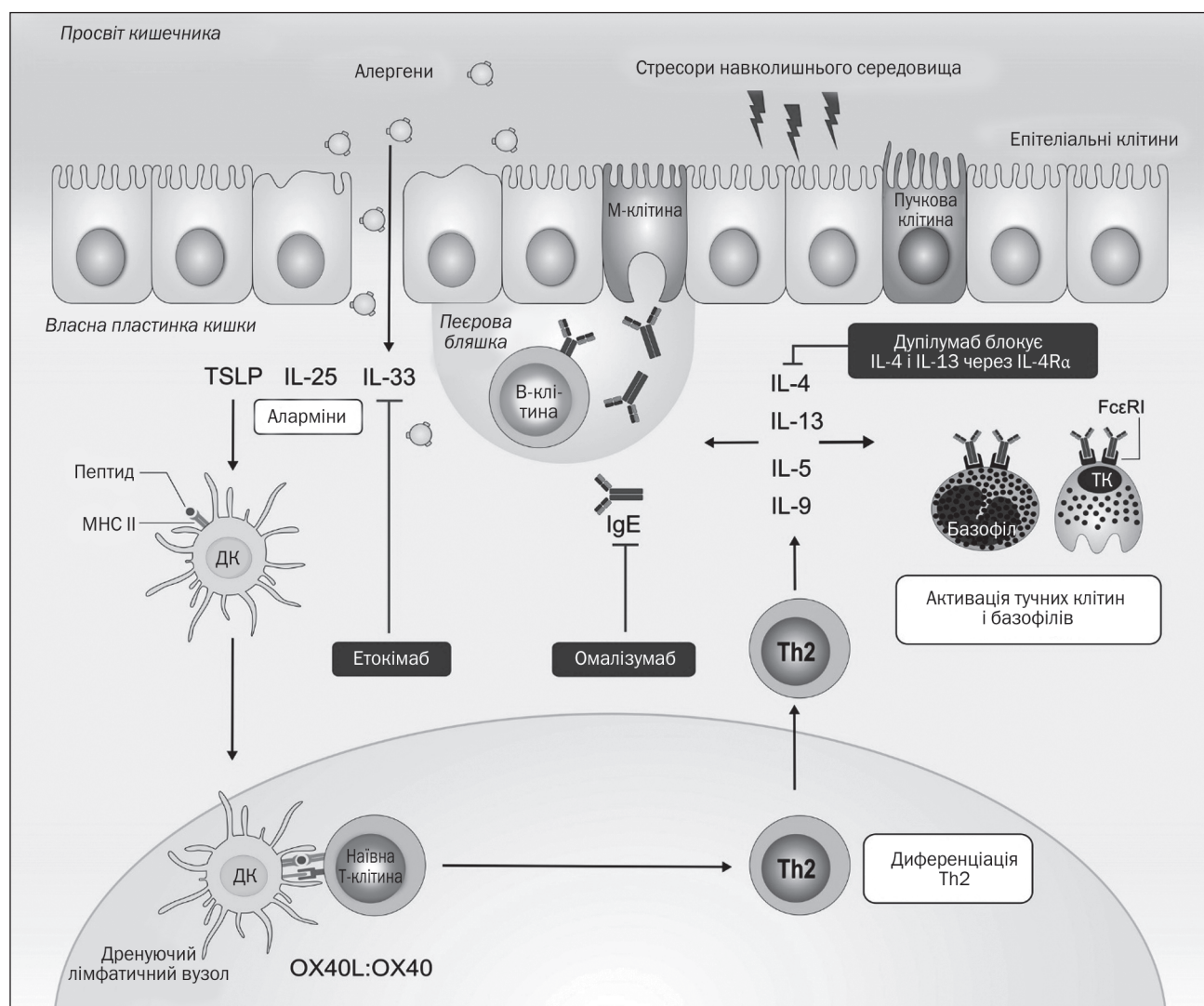


Рисунок 1. Точки прикладання біопрепаратів при розвитку ХА [77]

Примітки: ДК — дендритні клітини; МНС — головний комплекс гістосумісності; ТК — тучна клітина.

і сприяючи диференціації наївних CD4⁺ Т-клітин у прозапальний фенотип Th2. Ключовими прозапальними цитокінами Th2, що відповідають за посередництво алергічних реакцій, є IL-4, IL-5, IL-9 і IL-13. Ці цитокіни сприяють переходу класу ізотипів В-клітин на IgE, які зв'язуються з поверхнею ефекторних клітин, таких як тучні клітини й базофіли, через високоафінний рецептор IgE FcεR1, що призводить до сенсibilізації. У сенсibilізованих осіб подальший вплив алергенів викликає зшивання IgE, зв'язаного з рецепторами FcεR1, на сенсibilізованих тучних клітинах і базофілах, що призводить до подальшого вивільнення попередньо сформованих і *de novo* синтезованих прозапальних медіаторів, таких як гістамін, простагландини, лейкотрієни й цитокіни (рис. 1) [77].

Модифіковані білки, пептиди й ДНК-вакцини

Клінічні випробування щодо ХА включають модифіковані білки, пептиди й вакцини з ДНК. EMP-123 складається з 3 рекомбінантних антигенів арахісу (Ara h1, Ara h2, Ara h3), інкапсульованих у межах інактивованої кишкової палички. Невелике дослідження ректально введеного ЕМР-123 показало, що це призводить до частих побічних реакцій, включно з тяжкими алергічними реакціями у 20 % осіб [78].

PVX108 — це нова внутрішньошкірна імунотерапевтична вакцина щодо алергії на арахіс, яка складається з набору коротких синтетичних пептидів, що являють собою домінуючі Т-клітинні епітопи основних алергенів арахісу. Крім того, фрагменти сконструйовані так, щоб не зв'язувати й не активувати тучні клітини й базофіли, а отже, зменшувати ризик анафілаксії. Попередні результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого етапу фази 1 були подані на конференції Американської академії алергії, астми та імунології 2019 року. Дані дослідження показують, що PVX108 — це безпечний метод лікування пацієнтів з алергією на арахіс [79].

Плазмідні вакцини ДНК, асоційовані з лізосомально-мембранним білком (LAMP), побудовані для кодування LAMP-1 разом з алергенними послідовностями. Вони забезпечують новий імунотерапевтичний підхід. ASP0892, вакцина DNA-LAMP, була розроблена компанією Astellas Pharma для лікування алергії на арахіс. ДНК, що кодує білок, призначена для десенсibilізації алергіків до арахісу на Ara h1, Ara h2, Ara h3 (три основні алергени арахісу). Зараз триває рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження фази 1 (NCT02851277) для оцінки безпеки, переносимості й імунної відповіді в дорослих з алергією на арахіс [77].

Висновки

Отже, можна зробити висновок, що ХА та АД є актуальними проблемами сучасної медицини, які значно впливають на якість життя пацієнтів і вимагають індивідуальних підходів до лікування. Для полегшення свербіжів при АД і зменшення симптомів ХА в дітей протягом багатьох років використовуються антигістамінні препарати.

Таким антигістамінним препаратом першого покоління з високою спорідненістю на рівні гістаміно-

вих H₁-рецепторів є Едермік (диметиндену малеат), що забезпечує ефективність дії даного препарату. У низьких концентраціях він чинить стимулюючу дію на гістамінметилтрансферазу, що призводить до інактивації гістаміну. Він проявляє високу спорідненість з H₁-рецепторами і є стабілізатором тучних клітин. На H₂-рецептори диметиндену малеат не впливає, має місцевоанестезуючі властивості. Має виражену проти-свербіжну й протизапальну дію.

Едермік є антагоністом брадикініну, серотоніну й ацетилхоліну. Існує у вигляді рацемічної суміші з R-(—)-диметинденом, який має більш виражену H₁-антигістамінову активність. Значно знижує гіперпроникність капілярів, що пов'язана з реакціями гіперчутливості негайного типу.

Більшість антигістамінних середників використовуються в дітей, старших від 2 років, у той час як Едермік дозволено застосовувати в дітей з 1-місячного віку, що має велике значення з огляду на той факт, що АД і ХА в більшості дітей стартують на першому році життя. Крім того, оптимальними лікарськими формами для дітей раннього віку можуть бути сиропи й краплі. Едермік випускається у формі крапель (20 крапель = 1 мл = 1 мг диметиндену малеату), що забезпечує зручність і точність дозування. Краплі Едермік мають приємний смак, їх можна додавати в пляшечку з дитячим харчуванням безпосередньо перед годуванням, запобігаючи впливу високих температур, а також можливо застосовувати в нерозведеному вигляді, з ложечки, якщо дитина знаходиться на грудному вигодовуванні, це дає сприятливі передумови для ефективного лікування в педіатричній практиці. Також на ринку України є Едермік у вигляді гелю, який можна використовувати з 1 місяця на невеликі ділянки шкіри під спостереженням лікаря. Застосовується при свербіжі шкіри, наприклад при укусах комах, необширній сонячній еритемі, неускладнених невеликих опіках шкіри та алергічному подразненні невеликих ділянок шкіри. Зменшує свербіж і подразнення, має також місцевоанестезуючі властивості й охолоджує шкіру при нанесенні.

Список літератури

1. Williams H.C. *Clinical practice. Atopic dermatitis*. N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 2314-2324.
2. Illi S., von Mutius E., Lau S. et al. *The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma*. J. Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 113. P. 925-931.
3. Sidbury R., Davis D.M., Cohen D.E. et al. *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents*. J. Am. Acad. Dermatol. 2014. Vol. 71(2). P. 327-349. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.030.
4. Lansang P., Lam J.M., Marcoux D. et al. *Approach to the Assessment and Management of Pediatric Patients With Atopic Dermatitis: A Consensus Document. Section III: Treatment Options for Pediatric Atopic Dermatitis*. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2019. Vol. 23. P. 19S-31S.
5. Boulos S., Yan A.C. *Current concepts in the prevention of atopic dermatitis*. Clin. Dermatol. 2018. Vol. 36(5). P. 668-671. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.03.004.

6. Angelova-Fischer I., Neufang G., Jung K. et al. A randomized, investigator-blinded efficacy assessment study of stand-alone emollient use in mild to moderately severe atopic dermatitis flares. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014. Vol. 28. P. 9-15. doi: 10.1111/jdv.12479.
7. Horimukai K., Morita K., Narita M. et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134(4). P. 824-830. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.060.
8. Xu S., Immaneni S., Hazen G.B. et al. Cost-effectiveness of prophylactic moisturization for atopic dermatitis. *JAMA Pediatr.* 2017. Vol. 171(2). P. e163909. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.3909.
9. van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Christensen R. et al. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 2017(2). P. CD012119.
10. Brar K.K., Nicol N.H., Boguniewicz M. Strategies for successful management of severe atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol. 7(1). P. 1-16. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.021.
11. Eichenfield L.F., Ahluwalia J., Waldman A. et al. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: a comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Vol. 139(4S). P. S49-S57. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.009.
12. Cardona I.D., Stillman L., Jain N. Does bathing frequency matter in pediatric atopic dermatitis? *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2016. Vol. 117(1). P. 9-13. doi: 10.1016/j.anai.2016.05.014.
13. Santer M., Ridd M.J., Francis N.A. et al. Emollient Bath additives for the treatment of childhood eczema (BATHE): multicentre pragmatic parallel group randomised controlled trial of clinical and cost effectiveness. *BMJ.* 2018. Vol. 361(8151). P. k1332. doi: 10.1136/bmj.k1332.
14. Katoh N., Ohya Y., Ikeda M. et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergology International.* 2020. Vol. 69. P. 356e-369.
15. Assarian Z., O'Brien T.J., Nixon R. Soak and smear: an effective treatment for eczematous dermatoses. *Australas J. Dermatol.* 2015. Vol. 56(3). P. 215-217. doi: 10.1111/ajd.12300.
16. Chopra R., Vakharia P.P., Sacotte R., Silverberg J.I. Efficacy of bleach baths in reducing severity of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2017. Vol. 119(5). P. 435-440. doi: 10.1016/j.anai.2017.08.289.
17. González-López G., Ceballos-Rodríguez R.M., González-López J.J. et al. Efficacy and safety of wet wrap therapy for patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 2017. Vol. 177(3). P. 688-695. doi: 10.1111/bjd.15165.
18. Lim N.R., Lohman M.E., Lio P.A. The role of elimination diets in atopic Dermatitis-A comprehensive review. *Pediatr. Dermatol.* 2017. Vol. 34(5). P. 516-527. doi: 10.1111/pde.13244.
19. Bath-Hextall F., Delamere F.M., Williams H.C. Dietary exclusions for improving established atopic eczema in adults and children: systematic review. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 64(2). P. 258-264. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01917.x.
20. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *JEADV.* 2018. 32. 657-682. DOI: 10.1111/jdv.14891.
21. Shelley A.J., McDonald K.A., McEvoy A. et al. Usability, satisfaction, and usefulness of an illustrated eczema action plan. *J. Cutan. Med. Surg.* 2018. Vol. 22(6). P. 577-582. doi: 10.1177/1203475418789028.
22. Schwartz P.J., Woosley R.L. Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 67(13). P. 1639-1650. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.063.
23. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. Vol. 71(1). P. 116-132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
24. Glines K.R., Stiff K.M., Freeze M. et al. An update on the topical and oral therapy options for treating pediatric atopic dermatitis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2019. Vol. 20(5). P. 621-629. doi: 10.1080/14656566.2018.1561868.
25. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *JEADV.* 2018. Vol. 32. P. 850-878. https://doi.org/10.1111/jdv.14888.
26. Няньковський С.Л., Няньковська О.С., Городиловська М.І. Атопічний дерматит — актуальна проблема сучасної педіатрії. *Здоров'я дитини.* 2019. Т. 14. С. 250-255. DOI: 10.22141/2224-0551.14.4.2019.174039.
27. Mayba J.N., Gooderham M.J. Review of atopic dermatitis and topical therapies. *J. Cutan. Med. Surg.* 2017. Vol. 21(3). P. 227-236. doi: 10.1177/1203475416685077.
28. Sigurgeirsson B., Boznanski A., Todd G. et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics.* 2015. Vol. 135(4). P. 597-606. doi: 10.1542/peds.2014-1990.
29. Liu L., Ong G. A randomized, open-label study to evaluate an intermittent dosing regimen of fluticasone propionate 0.05% cream in combination with regular emollient skin care in reducing the risk of relapse in pediatric patients with stabilized atopic dermatitis. *J. Dermatolog. Treat.* 2018. Vol. 29(5). P. 501-509. doi: 10.1080/09546634.2017.1401211.
30. Fukuie T., Hirakawa S., Narita M. et al. Potential preventive effects of proactive therapy on sensitization in moderate to severe childhood atopic dermatitis: a randomized, investigator-blinded, controlled study. *J. Dermatol.* 2016. Vol. 43(11). P. 1283-1292. doi: 10.1111/1346-8138.13408.
31. Huang A., Cho C., Leung D.Y.M., Brar K. Atopic dermatitis: early treatment in children. *Curr. Treat. Options Allergy.* 2017. Vol. 4(3). P. 355-369. doi: 10.1007/s40521-017-0140-6.
32. Callen J., Chamlin S., Eichenfield L.F. et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2007. Vol. 156(2). P. 203-221. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07538.x.
33. Moret L., Anthoine E., Aubert-Wastiaux H. et al. TOPICOP®: a new scale evaluating topical corticosteroid phobia among atopic dermatitis outpatients and their parents. *PLoS One.* 2013. Vol. 8(10). P. e76493. doi: 10.1371/journal.pone.0076493.
34. Hon K.L., Leong K.F., Leung T.N.H., Leung A.K.C. Dismissing the fallacies of childhood eczema management: case scenarios and an overview of best practices. *Drugs Context.* 2018. Vol. 7. P. 1-12. doi: 10.7573/dic.212547.
35. Remitz A., De Pittà O., Mota A. et al. Position statement: topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018. Vol. 32(12). P. 2074-2082. doi: 10.1111/jdv.15272.
36. Huang X., Xu B. Efficacy and safety of tacrolimus versus pimecrolimus for the treatment of atopic dermatitis in children: a network meta-analysis. *Dermatology.* 2015. Vol. 231(1). P. 41-49. doi: 10.1159/000381948.
37. Siegfried E.C., Jaworski J.C., Kaiser J.D., Hebert A.A. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr.* 2016. Vol. 16(1). P. 75. doi: 10.1186/s12887-016-0607-9.
38. Lynde C.W., Bergman J., Fiorillo L. et al. Clinical insights about topical treatment of mild-to-moderate pediatric and adult atopic

dermatitis. *J. Cutan. Med. Surg.* 2019. Vol. 23 (Suppl. 3). P. 3S-13. doi: 10.1177/1203475419843108.

39. Eichenfield L.F., Call R.S., Forsha D.W. et al. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017. Vol. 77(4). P. 641-649. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.010.

40. Mok Z.-R., Koh M.J.-A., Chong W.-S. Is phototherapy useful in the treatment of atopic dermatitis in Asian children? A 5-year report from Singapore. *Pediatr. Dermatol.* 2014. Vol. 31(6). P. 698-702. doi: 10.1111/pde.12405.

41. Dayal S., Pathak K., Sahu P., Jain V.K. Narrowband UV-B phototherapy in childhood atopic dermatitis: efficacy and safety. *An. Bras. Dermatol.* 2017. Vol. 92(6). P. 801-806. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175958.

42. Darné S., Leech S.N., Taylor A.E.M. Narrowband ultraviolet B phototherapy in children with moderate-to-severe eczema: a comparative cohort study. *Br. J. Dermatol.* 2014. Vol. 170(1). P. 150-156. doi: 10.1111/bjd.12580.

43. Crall C.S., Rork J.F., Delano S., Huang J.T. Phototherapy in children: considerations and indications. *Clin. Dermatol.* 2016. Vol. 34(5). P. 633-639. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.05.018.

44. Proudfoot L.E., Powell A.M., Ayis S. et al. The European treatment of severe atopic eczema in children taskforce (TREAT) survey. *Br. J. Dermatol.* 2013. Vol. 169(4). P. 901-909. doi: 10.1111/bjd.12505.

45. Totri C.R., Eichenfield L.F., Logan K. et al. Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: the PeDRA TREAT survey. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017. Vol. 76(2). P. 281-285. doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.021.

46. El-Khalawany M.A., Hassan H., Shaaban D., Ghonaim N., Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur. J. Pediatr.* 2013. Vol. 172(3). P. 351-356. doi: 10.1007/s00431-012-1893-3.

47. Colmenero C.G., Morente G.B., Sánchez J.T. Oral cyclosporine weekend therapy: a new maintenance therapeutic option in patients with severe atopic dermatitis. *Pediatr. Dermatol.* 2015. 32(4). 551-552. doi: 10.1111/pde.12592.

48. Sibbald C., Pope E., Ho N., Weinstein M. Retrospective review of relapse after systemic cyclosporine in children with atopic dermatitis. *Pediatr. Dermatol.* 2015. 32(1). 36-40. doi: 10.1111/pde.12367.

49. Hernández-Martín A., Noguera-Morel L., Bernardino-Cuesta B. et al. Cyclosporine A for severe atopic dermatitis in children. efficacy and safety in a retrospective study of 63 patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017. 31(5). 837-842. doi: 10.1111/jdv.14066.

50. Sarcaoglu H., Yazici S., Zorlu Özge., Bülbül Başkan E., Aydoğan K. Cyclosporine-A for severe childhood atopic dermatitis: clinical experience on efficacy and safety profile. *Turk. J. Med. Sci.* 2018. 48(5). 933-938. doi: 10.3906/sag-1711-7.

51. Deo M., Yung A., Hill S., Rademaker M. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *Int. J. Dermatol.* 2014. 53(8). 1037-1041. doi: 10.1111/ijd.12314.

52. Dvorakova V., O'Regan G.M., Irvine A.D. Methotrexate for severe childhood atopic dermatitis: clinical experience in a tertiary center. *Pediatr. Dermatol.* 2017. 34(5). 528-534. doi: 10.1111/pde.13209.

53. Taieb Y., Baum S., Ben Amitai D., Barzilai A., Greenberger S. The use of methotrexate for treating childhood atopic dermatitis: a multicenter retrospective study. *J. Dermatolog. Treat.* 2019. 30(3). 240-244. doi: 10.1080/09546634.2018.1508816.

54. Noguera-Morel L., Knöpfel N., Torrelo A., Hernández-Martín A. A retrospective study of systemic treatment of severe atopic dermatitis with azathioprine: effectiveness and tolerance in 11 pediatric patients. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2019. 110(3). 227-231. doi: 10.1016/j.ad-engl.2018.06.027.

55. Fuggle N.R., Bragoli W., Mahto A., Glover M., Martinez A.E., Kinsler V.A. The adverse effect profile of oral azathioprine in pediatric atopic dermatitis, and recommendations for monitoring. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015. 72(1). 108-114. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.048.

56. Wollenberg A., Oranje A., Deleuran M. et al. ETFAD/EADV eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016. 30(5). 729-747. doi: 10.1111/jdv.13599.

57. Drucker A.M., Eyerich K., de Bruin-Weller M.S. et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br. J. Dermatol.* 2018. 178(3). 768-775. doi: 10.1111/bjd.15928.

58. Simpson E.L., Paller A.S., Siegfried E.C. et al. Dupilumab efficacy and safety in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, phase 3 study. 27th EADV Congress, September 12-16, 2018. Paris, France: Abstract № 4640; 2018.

59. Treister A.D., Lio P.A. Long-term off-label dupilumab in pediatric atopic dermatitis: a case series. *Pediatr. Dermatol.* 2019. 36(1). 85-88. doi: 10.1111/pde.13697.

60. Siegfried E.C., Igelman S., Jaworski J.C. et al. Use of dupilumab in pediatric atopic dermatitis: access, dosing, and implications for managing severe atopic dermatitis. *Pediatr. Dermatol.* 2019. 36(1). 172-176. doi: 10.1111/pde.13707.

61. Gupta R.S., Warren C.M., Smith B.M. et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Netw. Open.* 2019. 2(1).

62. Jackson K.D., Howie L.D., Akinbami L.J. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. NCHS data brief, no 121. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2013. 1-8.

63. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., Roberts G., Muraro A., Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014. 69. 992-1007.

64. Osborne N.J., Koplin J.J., Martin P.E. et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. 127. 668-676.

65. Rinaldi M., Harnack L., Oberg C., Schreiner P., St Sauver J., Travis L.L. Peanut allergy diagnoses among children residing in Olmsted County, Minnesota. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. 130. 945-950.

66. Sicherer S.H., Munoz-Furlong A., Godbold J.H., Sampson H.A. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. 125. 1322-1326.

67. Soller L., Ben-Shoshan M., Harrington D.W. et al. Overall prevalence of self-reported food allergy in Canada. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. 130. 986-988.

68. Шадрін О.Г., Нянковський С.Л., Добрянський Д.О. та ін. Особливості діагностики та підходи до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з алергією до білка коров'ячого молока: метод. рекомендації. Люди в білому, 2014. 28 с.

69. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. 133. 291-307.

70. Fleischer D.M., Greenhawt M., Sussman G. et al. Effect of epicutaneous immunotherapy vs placebo on reaction to peanut protein ingestion among children with peanut allergy: The PEPITES randomized clinical trial. *JAMA.* 2019. 321(10). 946.

71. Vickery B.P., Vereda A., Casale T.B. et al. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *N. Engl. J. Med.* 2018. 379. 1991-2001.
 72. Andorf S., Purington N., Kumar D. et al. A phase 2 randomized controlled multisite study using omalizumab-facilitated rapid desensitization to test continued vs discontinued dosing in multifood allergic individuals. *EClinicalMedicine.* 2019. 7. 27-38.
 73. Sampson H.A., Leung D.Y., Burks A.W. et al. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. 127(5). 1309-1310.
 74. Nowak-Węgrzyn A., Fiocchi A. Is oral immunotherapy the cure for food allergies? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010. 10. 214-219.
 75. Rolinck-Werninghaus C., Staden U., Mehl A., Hamelmann E., Beyer K., Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy.* 2005. 60. 1320-1322.
 76. Hussey Freeland D.M., Fan-Minogue H., Spergel J.M., Chatila T.A., Nadeau K.C. Advances in food allergy oral immunotherapy: toward tolerance. *Curr. Opin. Immunol.* 2016. 42. 119-123.
 77. Sampath V., Sindher S.B., Pinzon A.M.A., Nadeau K.C. Can food allergy be cured? What are the future prospects? *Allergy.* 2020. Vol. 75. P. 1316-1326.
 78. Wood R.A., Sicherer S.H., Burks A.W. et al. A phase 1 study of heat/phenol-killed, *E. coli*-encapsulated, recombinant modified peanut proteins Ara h 1, Ara h 2, and Ara h 3 (EMP-123) for the treatment of peanut allergy. *Allergy.* 2013. 68. 803-808.
 79. Dhar S., Larché M. PVX108 peptide immunotherapy significantly reduces markers of peanut-induced anaphylaxis in a dose-dependent manner. *J Allergy Clin. Immunol.* 2019. 143(2). AB426.
- Отримано/Received 11.11.2021
Рецензовано/Revised 28.11.2021
Прийнято до друку/Accepted 02.12.2021 ■

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>

Conflict of interests. The article was prepared with a support of company Farmak.

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

Current recommendations for the atopic dermatitis and food allergy treatment in children

Abstract. Atopic dermatitis is the most common chronic childhood inflammatory skin disease. The chronic and recurrent nature of pediatric atopic dermatitis requires the use of active therapy for flares and maintenance therapy to promote the integrity of the skin barrier and prevent future flares. Systemic therapy is warranted for patients who have inadequate disease control (persistent severity and extent or significant impact on the quality of life) despite appropriate treatment with topical therapy and/or phototherapy. Over the past several decades, the

prevalence of food allergy has continued to increase. It has become a significant health burden affecting 6–13% of the global population. There are two main types of medications that can be used to relieve the symptoms of the allergic reaction to food: antihistamines and adrenaline. Antihistamines can be used for food allergy prevention and treatment, in particular dimetindene maleate — Edermik.

Keywords: atopic dermatitis; food allergy; children; treatment; dimetindene maleate; Edermik



Етіопатогенетичні особливості гіперпролактинемії в дитячому віці

Резюме. Останніми роками проблема гіперпролактинемії в дитячому віці залишається актуальною, тому що остання належить до найбільш поширеної патології гіпоталамо-гіпофізарної системи, спричиняючи порушення фертильності та репродуктивної функції в дорослому віці. За даними популяційних досліджень, її зустрічальність становить 0,5 % у представниць жіночої статі, перевищуючи цей показник в 10 разів порівняно з особами чоловічої статі. Пролактин надає імунотропний ефект, посилюючи проліферацію лімфоцитів, фагоцитарну здатність макрофагів, синтез імунoglobulinу А, знеболюючий ефект; сприяє постнатальному росту тіла, індукуючи активність генів, асоційованих зі зростанням; активує проліферацію кератиноцитів, епітеліальних клітин передміхурової залози; бере участь у регуляції обміну речовин, водно-електролітного балансу, інгібуючи екскрецію іонів калію і натрію нирками; впливає на поведінку людини, прискорюючи нейрогенез, запам'ятовування, навчання та забезпечуючи нейропротекцію; індукує продукцію сурфактанта; стимулює ліпогенез. Рівень пролактину підвищується внаслідок фізіологічної гіперестрогенемії, що блокує інгібуючий вплив дофаміну на секрецію пролактину та відбувається при лактації, вагітності й деяких інших фізіологічних станах. Патологічна гіперпролактинемія трапляється у дітей із вторинним гіпогонадотропним гіпогонадизмом, органічними ураженнями супраселярної ділянки головного мозку та може мати вторинний (симптоматичний) характер. В етіологічній структурі синдрому гіперпролактинемії найбільша питома вага в дітей та підлітків (у 60 % випадків) належить пролактиномам (аденомам гіпофіза, що секретують пролактин), ідіопатичній гіперпролактинемії (у 22,7 %) та ятрогенній гіперпролактинемії, що індукована прийомом лікарських засобів (у 6,4 % випадків). З огляду на те, що лівова частка гіперпролактинемій у дитячому віці пов'язана з наявністю пролактином гіпофіза, що характеризуються латентним поступовим прогресуванням репродуктивних порушень, процесів зростання та неврологічної симптоматики, метою даної статті є зосередження уваги практикуючих лікарів на плейотропності дії пролактину в організмі, що контролює понад 300 біологічних функцій, епідеміологічних, етіологічних і патогенетичних механізмів, особливостях клінічної класифікації гіперпролактинемій для формування сучасного уявлення стосовно зазначеної проблеми.

Ключові слова: пролактин; гіперпролактинемія; пролактиноми; гіпогонадизм; діти

Вступ

Гіперпролактинемія (МКХ-10: E.22.1) — це стан, що характеризується стійкою надмірною продукцією гормону пролактину (prolactin, PRL). Розрізняють фізіологічну гіперпролактинемію, яка спостерігається протягом сну (незалежно від часу доби), стресових станів, при фізичних перевантаженнях, гіпоглікемії, надлишковому прийомі білкової їжі, в ранньому неонатальному періоді, в осіб жіночої статі під час статевих актів, вагітності (у середньому рівень пролактину

підвищується в 7–10 разів), протягом 3–4 тижнів після пологів, у період лактації, в пізню фолікулярну та лютеїнову фази менструального циклу і загалом при подразненні ареол молочних залоз, і патологічну гіперпролактинемію [20].

Епідеміологія

Поширеність патологічної гіперпролактинемії в людській популяції становить 0,5 % серед осіб жіночої статі та 0,07 % серед осіб чоловічої статі. Надлишок

концентрації пролактину в сироватці крові визначається у 10 % дівчат із олігоменореєю, аменореєю, галактореєю й у юнаків із затримкою статевого розвитку або гіпогонадізмом. Вік хворих варіює в широкому діапазоні від 2 до 80 років [25].

Етіологія та класифікація синдрому гіперпролактинемії

Патологічна гіперпролактинемія може бути викликана й обумовлена найрізноманітнішими як ендо-, так і екзогенними причинами.

Гіперпролактинемія — найбільш поширений у клінічній практиці гормональний дисбаланс гіпофізарного походження [4]. В етіологічній структурі синдрому гіперпролактинемії найбільша питома вага серед обстежених дітей і підлітків, за даними Erdal Eren та співавт. [12], належить пролактиномам (аденомам гіпофіза, що секретують PRL), а саме мікроаденомам (діаметром ≤ 10 мм) — в 32,6 % випадків, макроаденомам (≥ 10 мм) — в 27 %, ідіопатичній гіперпролактинемії — в 22,7 % та ятрогенній гіперпролактинемії, індукованій прийомом лікарських засобів, — в 6,4 % випадків. Частка інших, не зазначених у переліку, типів гіперпролактинемії становить 11,3 %.

Близько 90 % пролактином є невеликими, інтраселярними пухлинами, розміри яких надалі рідко збільшуються. Однак трапляються аденоми, що мають схильність до агресивного інвазивного зростання та здавлення життєво важливих структур головного мозку [7]. Злоякісні пролактиноми, резистентні до терапії та здатні до метастазування за межі центральної нервової системи, попадаються рідко [8].

Органічні ураження мозку негіпофізарної локалізації, в супраселярній ділянці, також можуть порушувати фізіологічний інгібіторний вплив гіпоталамуса на секрецію PRL і призводять до гіперпролактинемії за механізмом, що отримав назву «ефект лійки гіпофіза», або stalk-ефект [18]. Саме такий тип гіперпролактинемії, обумовлений компресією ніжки гіпофіза та деескалацією адекватного транспорту дофаміну, виникає за наявності доброякісного анатомічного утворення — кісти кишені Ратке (ККР) і формується внаслідок аномальної інволюції кишені Ратке в кісту, розміщену між адено- та нейрогіпофізом, з популяційною частотою зустрічальності, за даними автопсій, від 11 до 33 % випадків [34].

При ККР спостерігається помірне підвищення рівня пролактину (не більше ніж 5000 мОд/л). Іноді відзначається поєднання ККР з пролактиномою, рівень пролактину при цьому може досягати значних цифр (понад 10 000 мОд/л) [2].

В основі класифікації гіперпролактинемічних станів у дітей, запропонованої І.І. Дедовим, Г.А. Мельниченко, Т.І. Романцевою [3], лежить етіологічний принцип кластеризації захворювань.

Класифікація синдрому гіперпролактинемії (модифікація класифікації Дедова І.І., Мельниченко Г.А., Романцевої Т.І., 2001)

1. Гіперпролактинемічний гіпогонадізм

1.1. Пролактиноми (макроаденоми, мікроаденоми)

1.2. Ідіопатична гіперпролактинемія (синдром передбачуваної аномальної гіперсекреції дофаміну)

2. Гіперпролактинемія в поєднанні з іншими захворюваннями гіпоталамо-гіпофізарної системи

2.1. Гормонально-активні аденоми гіпофіза (змішана СТГ/PRL-секретуюча аденома гіпофіза; аденома гіпофіза СТГ/АКТГ- або ЛГ/гонадотропін-секретуюча (клінічно гормонально-неактивна))

2.2. Гормонально-неактивні пухлини і псевдопухлини гіпоталамо-гіпофізарної ділянки (краніофарингіома, інтраселярна гермінома, інтраселярна менінгіома, гамартома, гліома, пухлина III шлуночка головного мозку, метастазування, інтраселярна кіста, кіста кишені Ратке, псевдопухлина мозку)

2.3. Синдром порожнього турецького сідла

2.4. Системні інфільтративні захворювання з ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки (гістіоцитоз Х, саркоїдоз, туберкульоз, сифіліс тощо)

2.5. Патологія судин головного мозку (артеріовенозні мальформації, аневризми внутрішньої сонної артерії, хронічна внутрішньочерепна гіпертензія)

2.6. Променеві, хірургічні та інші травмуючі uszkodження гіпоталамо-гіпофізарної зони (опромінення гіпоталамічної області, пошкодження ніжки гіпофіза)

2.7. Лімфоцитарний гіпофізит

3. Симптоматична гіперпролактинемія

3.1. Ураження периферичних ендокринних залоз і гормонозалежних органів (первинний гіпотиреоз (синдром Ван Біка — Росса — Хенесса), синдром полікістозних яєчників, ендометріоз, хвороба Іценка — Кушинга, недостатність кори надниркових залоз, вроджена дисфункція кори надниркових залоз, множинна ендокринна неоплазія I типу, пухлини, що продукують естрогени, хронічний простатит)

3.2. Медикаментозна гіперпролактинемія

3.3. Нервово-рефлекторна гіперпролактинемія (пошкодження грудної клітки, оперізуючий лишай)

3.4. Ниркова, печінкова недостатність

3.5. Спадкові захворювання (фенілкетонурія)

3.6. Психогенна гіперпролактинемія (деякі форми шизофренії, епілепсія, панічні розлади)

4. Позагіпофізарна продукція пролактину (ектопована секреція гормонів апудомами, лімфоцитами, ендометрієм, легенями)

5. Безсимптомна гіперпролактинемія

6. Змішані форми

Прийом деяких лікарських засобів може призвести до розвитку гіперпролактинемії [9, 16, 17, 31].

Лікарські препарати, що індукують продукцію пролактину

1. Блокатори D₂-рецепторів дофаміну

1.1. Нейролептики з груп: фенотіазидів (терален, тизерин, неулептил, мажептил, мелерил, сонапакс, аміназин, трифтазин, перфеназин), бутирофенону (бенперидол, дроперидол, галоперидол, галопер, сенорм), тіоксантену (хлорпротиксен, флюанксол, клопиксол), бензамідів (сульпірид, еглоніл); дифенілбутилпіперидину (пімозид)

1.2. **Протиблювотні засоби** (домперидон, метоклопрамід, реглан, церукал)

2. **Ліки, що виснажують запаси дофаміну в ЦНС** (резерпін)

3. **Інгібітори синтезу дофаміну** (метилдопа, карбідопа, леводопа, бенсеразид)

4. **Агоністи μ -опіоїдних рецепторів, які гальмують метаболізм дофаміну та його секрецію в серединному підвищенні гіпофіза** (опіати, морфін, героїн, кокаїн, спірадолін)

5. **Антагоністи гістамінових H_2 -рецепторів** (циметидин, ранітидин, фамотидин)

6. **Антагоністи гістамінових H_2 -рецепторів і D_2 -рецепторів дофаміну** (атиповий нейролептик рисперидон)

7. **Трициклічні антидепресанти, інгібітори захоплення моноаміноксиди** (амітриптилін, анафраніл, оксепін, меліпрамін)

8. **Активатори експресії гена пролактину, що виснажують запаси дофаміну** (естрогени — гормональні контрацептиви)

9. **Стимулятори серотонінергічної системи, інгібітори зворотного захоплення серотоніну** (амфетаміни, галюциногени, моклобемід, дезиміпрамін, пароксетин)

10. **Супресори продукції дофаміну** (антагоніст кальцію — верапаміл)

Ген, хімічна будова, функції пролактину та контроль його секреції

Пролактин — це гормон, який належить до сімейства пролактиноподібних протеїнів. До цього молекулярного сімейства також відносяться соматотропін, проліферин і плацентарний лактоген. Гени, що кодують пролактин, соматотропін та плацентарний лактоген, виникли близько 400 мільйонів років тому внаслідок дуплікації загального гена.

У геномі людини ген *PRL*, що кодує експресію PRL, картований на 6-й хромосомі (бр22.2). Ген пролактину має розмір 10 kb і складається з 5 екзонів та 4 інтронів [26]. Транскрипція гена пролактину регулюється двома незалежними промоторними ділянками, відбувається короткими імпульсами, періодами мовчання, що перемежаються, і ця кінетика може бути змінена структурою промотора. Проксимальна ділянка промотора (5000 bp) відповідає за гіпофізарну специфічну експресію, тоді як промоторна ділянка, що знаходиться на протязі вище, відповідає за екстрагіпофізарну експресію. кДНК пролактину людини має довжину 914 нуклеотидів і містить відкриту рамку зчитування з 681 нуклеотиду та кодує прогормон пролактин із 227 амінокислот [24].

Молекула гормону PRL являє собою послідовність із 199 амінокислот, структура якої стабілізована трьома дисульфідними містками між цистеїновими залишками (Cys⁴-Cys¹¹, Cys⁵⁸-Cys¹⁷⁴ та Cys¹⁹¹-Cys¹⁹⁹). Розрізняють чотири ізоформи PRL: малий мономер PRL (23 кДа), який становить 80–90 % загальної кількості PRL; великий димер PRL, що становить 10 % загального пулу

PRL (50 кДа), дуже великий тетрамер PRL або макропролактин (100 кДа), зазвичай зв'язаний з імуноглобуліном G, на частку якого припадає 1–5 % загального вмісту PRL, і глікозильований PRL (25 кДа). Ізоформи PRL можуть бути результатом альтернативного сплайсингу первинного транскрипту, протеолітичного розщеплення та інших посттрансляційних модифікацій амінокислотного ланцюга [22].

Малий PRL відрізняється від інших ізоформ високим афінитетом до власних рецепторів, через що і відіграє основну фізіологічну роль. Макропролактин має дуже низьку біологічну активність, внаслідок чого гіперпролактинемія, обумовлена продукцією цієї ізоформи PRL (макропролактинемія), має субклінічний або безсимптомний перебіг. Термін «макропролактинемія» був уперше запропонований 1985 року Jo Jackson і характеризує превалювання макропролактину понад 60 % загальної кількості пролактину. Поширеність макропролактинемії, за даними різних авторів, у загальній популяції становить 0,1–0,2 %, серед пацієнтів із гіперпролактинемією — 15–30 %, із більш частою реєстрацією серед представниць жіночої статі. Виключення феномену макропролактинемії рекомендоване при помірному підвищенні рівня пролактину в сироватці крові (600–1500 мОд/л), відсутності клінічних симптомів і резистентності до консервативної терапії [36].

Пролактин переважно синтезується еозинофільними лактотрофними клітинами передньої частки гіпофіза. Онтогенетично лактотрофи походять від Pit-1-залежної лінії клітин гіпофіза разом із соматотрофами та тиреотрофами. Лактотрофи не є однорідними за своєю морфологією, гормональним фенотипом, розподілом або функціями. Лактотрофи із зовнішньої зони аденогіпофіза реагують на тиреотропін-рилізінг-гормон на відміну від лактотрофів внутрішньої зони, що прилягає до проміжної частки гіпофіза. З іншого боку, лактотрофи, що реагують на дофамін, є більш поширеними у внутрішній, ніж у зовнішній зоні передньої частки гіпофіза. Функціональна гетерогенність також відображається в невідповідності між транскрипцією гена пролактину та вивільненням пролактину в деяких популяціях лактотрофів [35].

Пролактин, як і соматотропін, також може секретуватися з проміжної клітинної популяції, представленої мамосоматотрофами.

Водночас синтез PRL здійснюється також екстрагіпофізарно (в молочних залозах, децидуальній оболонці плаценти, матці, слизових залозах, тимусі, селезінці, передміхуровій залозі, шкірі, волосяних фолікулах і, ймовірно, мозковій тканині) [6, 21].

Регуляція секреції пролактину гіпофізом контролюється гіпоталамусом. Гіпоталамус продукує пептиди, які стимулюють секрецію PRL. До таких пролактин-рилізінг-факторів належать тиреотропін-рилізінг-гормон (тиреоліберин), ангіотензин II, вазоактивний інтестинальний поліпептид (ВІП). Пролактин посилює експресію власних рецепторів у судинному сплетенні ЦНС [14]. Основним молекулярним фактором, що інгібує синтез PRL, є дофамін. Зазначені біологічно

активні речовини, такі як естрогени, серотонін, норадреналін, ендogenous опіюїдні пептиди, галанін, холецистокінін-8, монооксид азоту, стимулюють секрецію пролактину через зниження активності гіпофізарної тубероінфундибулярної дофамінергічної системи аркуатного ядра (tuberoinfundibular neurons of the arcuate nucleus) (рис. 1).

Так, стимуляція механорецепторів ареоли молочної залози під час акту смоктання немовлям індукує синтез пролактин-релізінг-факторів та інгібує синтез дофаміну, що обумовлює продукцію пролактину. Відсутність лактації до народження плаценти пов'язана з пригніченням дії прогестерону [27].

Пролактин реалізує свою плейотропність, взаємодіючи з мембранними рецепторами PRL (prolactin receptors, PRLR), які належать до I класу суперсімейства цитокінових рецепторів. Кожен PRLR містить позаклітинний, трансмембранний і внутрішньоклітинний домени. Ген, що кодує PRLR людини, розташований на 5-й хромосомі та містить щонайменше 10 екзонів. Регуляція транскрипції гена *PRLR* здійснюється трьома різними тканинспецифічними промоторними ділянками. Промотор I є специфічним для гонад, промотор II — для печінки, а промотор III є «генеричним», присутнім як у гонадних, так і в негонадних тканинах. Основним активатором транскрипції промотора I PRLR є консенсусний елемент, що зв'язує стероїдогенний фактор-1 (SF-1), який активується SF-1. SF-1 — це специфічний білок, що зв'язує ДНК цинкового пальця, також відомий як Ad4BP.

Нещодавно в лютеїнових клітинах була описана експресія асоційованого з PRLR фосфопротеїну (phosphoprotein, PRAP). PRAP зв'язується з внутрішньоклітинним доменом довгої форми PRLR, але не з короткою формою. Експресію PRAP посилюють естроген і пролактин. Структурно PRAP демонструє 89% гомологію з формою 17 β -гідроксистероїддегідрогенази/17-кетостероїдредуктази 7-го типу (17-HSD), що свідчить про те, що PRAP може бути ферментом, що каталізує перетворення естрогену в естрадіол [23].

Численні ізоформи PRLR були описані в різних тканинах. Ці ізоформи є результатами транскрипції, починаючи з альтернативних сайтів ініціації різних промоторів PRLR, а також альтернативного сплайсингу некодуючих і кодуючих транскриптів екзонів. Рецептори пролактину експресуються в гіпофізі, багатьох периферичних тканинах, і на відміну від пролактину його рецептори, переважно завдяки довгим ізоформам, постійно виявляються в декількох ділянках мозку, таких як кора головного мозку, bulbus olfactorius, гіпоталамус, гіпокамп, мигдалеподібне тіло та інші [6]. Експресія PRLR у мозку збільшується з віком, впливом естрогенів, підвищенням рівня пролактину в сироватці крові та при спілкуванні з малюками.

Зв'язування пролактину з його рецептором призводить до активації різних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, таких як JAK2/STAT5, MAP-кіназа та PI3K/AKT. Нині встановлено, що PRL діє плейотропно і виконує близько 300 різноманітних біологічних функцій [15]. J. Donato та R. Frazão [10] продемонстрували,

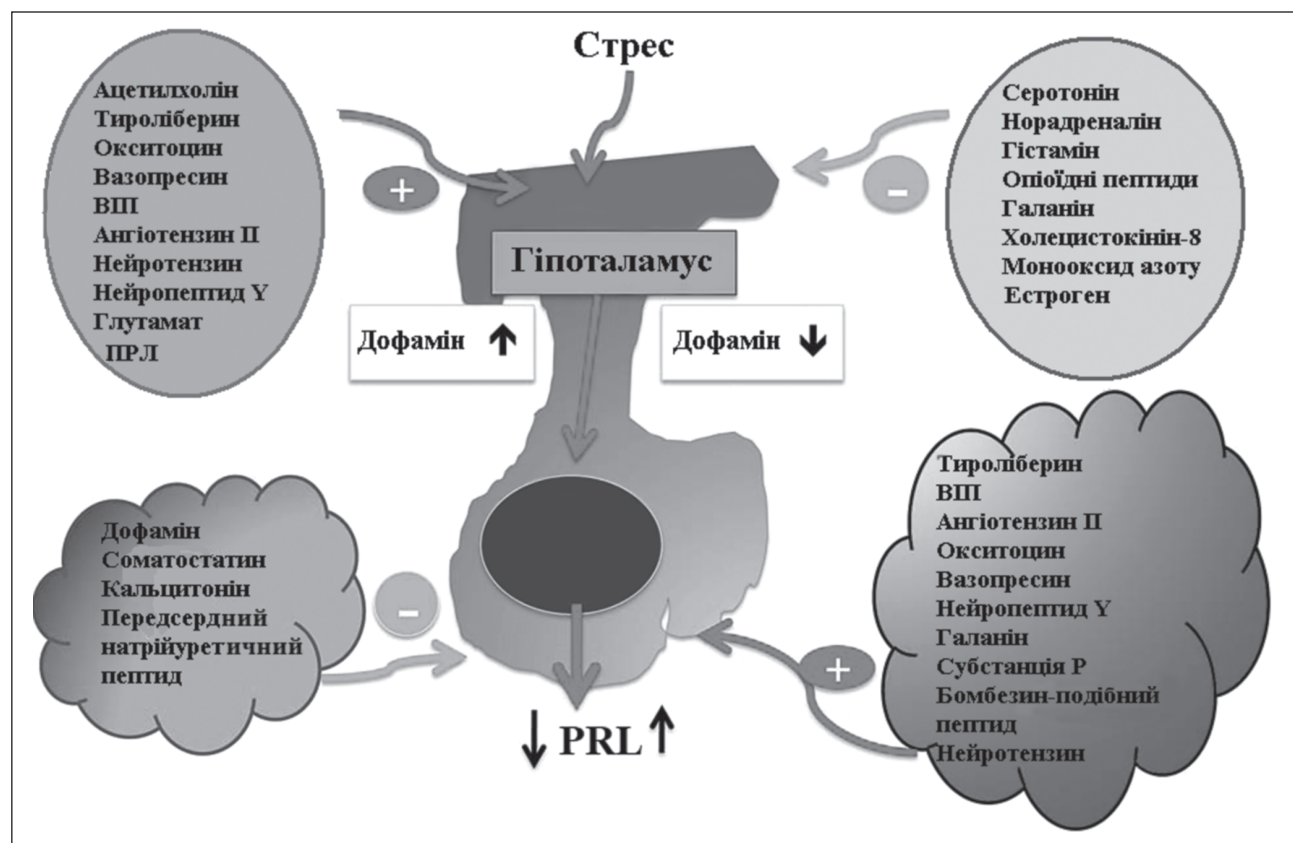


Рисунок 1. Фактори, що беруть участь у регуляції продукції пролактину [13]

що пролактин може модулювати репродуктивну вісь, впливаючи на певні популяції гіпоталамічних нейронів, які експресують ген *Kiss1*. Ген *Kiss1* кодує нейропептиди, відомі як кісептини, що є потужними активаторами нейронів гонадотропін-рилізінг-гормону.

Класична функція пролактину пов'язана зі стимуляцією лактогенезу та галактопоезу [11], активним впливом на репродуктивну систему людини внаслідок пригнічення секреції гонадотропного рилізінг-фактора, фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормону [19], зниження продукції статевих гормонів тощо (табл. 1).

PRL надає імуномодулюючий ефект, посилюючи проліферацію лімфоцитів, фагоцитарну здатність

макрофагів, синтез IgA; знеболюючий ефект; сприяє постнатальному росту тіла, індукуючи активність генів, асоційованих зі зростанням; активує проліферацію кератиноцитів, епітеліальних клітин передміхурової залози; бере участь у регуляції обміну речовин, водно-електролітного балансу, інгібуючи екскрецію іонів калію і натрію нирками; індукує продукцію сурфактанта; стимулює ліпогенез; впливає на поведінку людини, прискорюючи нейрогенез, запам'ятовування, здатність до навчання та забезпечуючи нейропротекцію [6].

Так, наприклад, Янушем Рибаківські та співавторами було продемонстровано можливе відхилення функціонального поліморфізму –1149 G/T гена пролактину при шизофренії, особливо у пацієнтів чоловічої статі

Таблиця 1. Дія пролактину на репродуктивну систему людини [29], модифікація

Молочна залоза	Яєчники	Яєчко	Епідидиміс	Передміхурова залоза
Лобулоальвеолярне зростання	↓ Фолікулогенезу	Клітини Лейдіга	↑ Глікогенолізу	↑ Загальної маси
↑ IGF-1	↓ Ароматази	↑ LH рецепторів	↑ Сіалової кислоти	↑ Андрогенних рецепторів
↑ EGF	↓ Овуляції	↓ Активності ароматази (з LH)	↑ β-галактозидази і манозидази	↑ Учасі в естроген-індукованому запаленні
↑ 1120-кДа білка	Гранульозні клітини	↑ Стероїдогенезу і синтезу андрогенів (сумісно з LH)	↑ Ліпідів	↑ Секреторної функції епітелію
↑ Глікозильованого муцину	↓ Продукції естрогену		↓ Метаболізму глікопротеїну	↑ Орнітину декарбоксилази
↑ PRL-індукованого білка	↓ P450 ароматази			↑ Секреції цитрату
↑ Паратиреоїд-подібного пептиду	↑ Використання позаклітинних ліпопротеїдів	Клітини Сертолі		↑ Мітохондріального аспартату
↑ Синтезу білків молока: казеїну, β-казеїну, кислого сироваткового білка, β-лактоглобуліну	↑ Продукції прогестерону	↑ ФСГ-рецепторів		↑ Піруватдегідрогенази E1a
	↑ LH рецепторів	Сперматозоїди		↑ Транспортера аспартату
	↑ 20α-OH прогестерону	↑ АТФази		↑ С3-субодиниці простатеїну
	↓ Прогестинів	↑ Фруктози-1		↑ IGF-1 і рецепторів IGF-1
↑ Синтезу лактози: індукція синтетази лактози, трансферази галактози, синтез лактальбуміну	↓ Лютеїнізації	↑ Окиснення глюкози		
	↑ DAG	↓ Вмісту Zn ²⁺		
	↑ 101 ₂ -макроглобуліну	↓ Рухливості		
	Ооцит	↑ АТФази		
↑ Ліпідного обміну: активація ацетил-КоА карбоксилази, синтази жирних кислот, ліпопротеїніпази	↑ Прискорення розвитку			
	Лютеїнові клітини			
	↓ 20α-HSD			
	↑ Прогестерону			
	↓ 37-кДа білка			

Примітка: IGF-1 (insulin-like growth factor-1) – інсуліноподібний фактор росту 1-го типу; EGF (epidermal growth factor) – епідермальний фактор росту; LH (luteinizing hormone) – лютеїнізуючий гормон; DAG (dehydroepiandrosterone sulfate) – дегідроепіандростерон-сульфат.

($p = 0,031$ та $p = 0,002$), як для генотипів, так і для алелей відповідно [30].

При гінекологічному раку взаємодія між PRL і PRLR загалом сприяє проонкогенним подіям, таким як міграція, інвазія, метастазування, хіміорезистент-

ність, інгібування апоптозу, за допомогою активації різних сигнальних шляхів і ефекторних білків [28].

Порушення осі пролактин/вазоінгібін пов'язані з патогенезом хвороб сітківки та серця, а також із захворюваннями, що виникають під час вагітності [33].

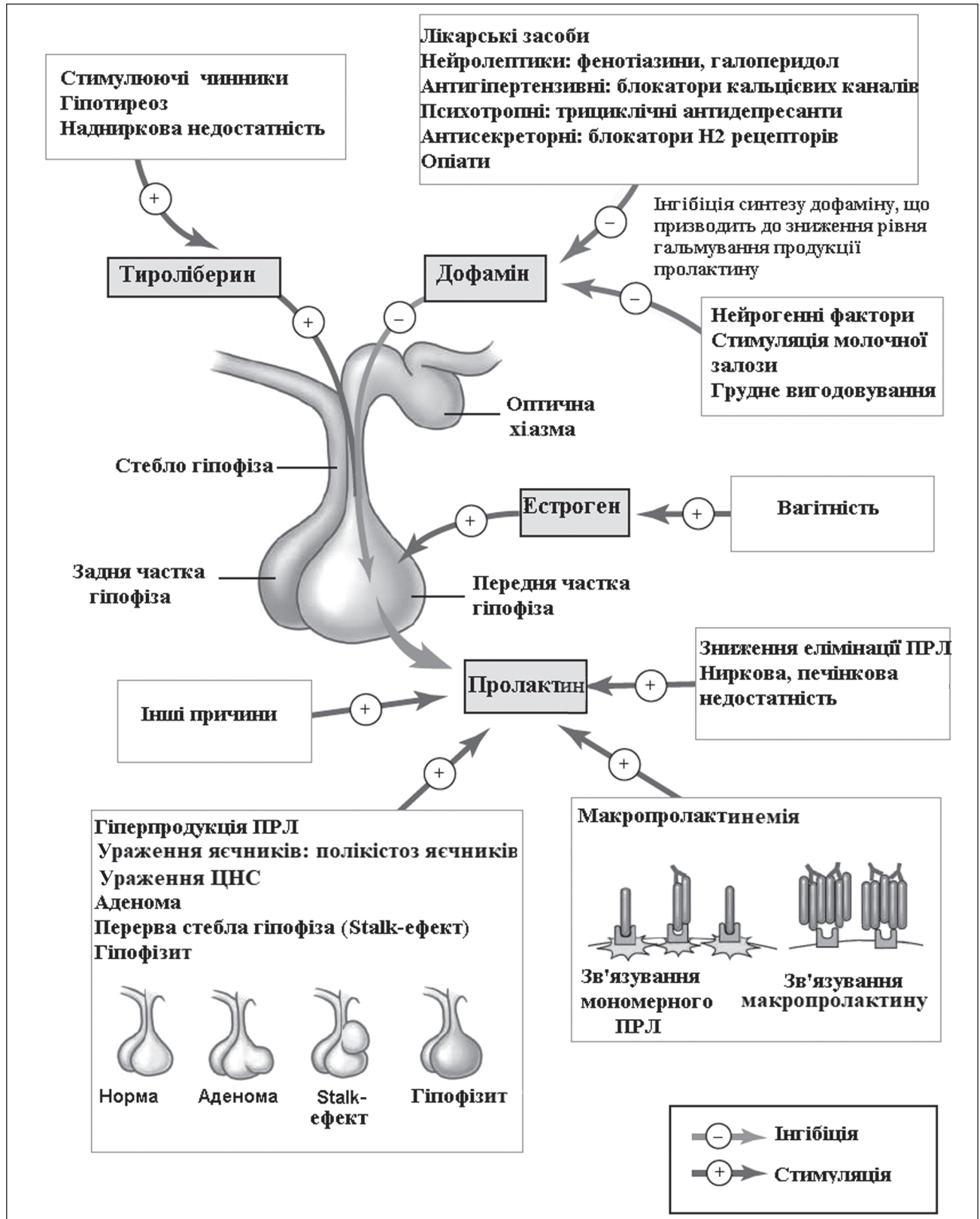


Рисунок 2. Розвиток гіперпролактинемії [32]

Патогенез

В основі гіперпролактинемії, спричиненої аденомою гіпофіза, можуть лежати генетичні аномалії: мутації протеїну G, що відіграє ключову роль у трансдукції сигналу від поверхневих гормональних мембранних рецепторів до внутрішньоклітинних компонентів (аденілатциклази) з синтезом потужного мітогенного чинника цАМФ та постійною проліферацією клітин і пухлинним зростанням (характерно переважно для змішаних аденом) [1]; наявність мутацій у генах *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *AIP*, що зумовлюють генетичну схильність в 5 % випадків пролактином; молекулярні аномалії, пов'язані з агресивною експансією пухлини, абераційними перебудовами в генах, відповідальних за клітинний цикл.

Різні ендогенні та екзогенні етіологічно значущі фактори можуть призвести до неконтрольованої продукції PRL (рис. 2).

Гіперпролактинемія зумовлює збільшення молочних залоз і індукує лактогенез. Під впливом високої концентрації PRL гальмується продукція гонадотропінів (особливо лютеїнізуючого гормону), що може призвести до безплідності та розвитку гіпогонадізму. Гіперпролактинемія пригнічує синтез андрогенів в яєчниках, блокує активність ароматази в гранульозних клітинах яєчників, обумовлюючи гіпоестрогенемію в осіб жіночої статі. Під впливом гіперпролактинемії відбувається накопичення дегідроепіандростерон-сульфату та дегідроепіандростендіону, які обумовлюють розвиток гірсутизму та акне в осіб жіночої статі. Водночас у осіб чоловічої статі гіперпролактинемія внаслідок інгібування секреції гонадотропін-рилізінг-гормону і гонадотропінів обумовлює зниження рівня тестостерону, пригнічує конверсію тестостерону в дигідротестостерон, блокуючи 5 α -редуктазу. Гіперпролактинемія супроводжується олігозооспермією; астеносооспермією (порушенням рухливості сперматозоїдів) і некрозооспермією (відсутністю живих сперматозоїдів), тератозооспермією (наявністю в еякуляті патологічних, ненормальних форм сперматозоїдів, питома вага яких перевищує 50 %) [5].

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

Список літератури

1. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., Петренко Л.Л. Акромегалія та гіпофізарний гігантизм у дітей. К.: Логос, 2020. 98 с.
2. Вороникова С.Ю., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. и др. Эндокринные нарушения при наличии кисты кармана Ратке: представление клинического случая. Ожирение и метаболизм. 2016. 13(4). 45-48. doi: 10.14341/OMET2016445-48.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. и др. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы. 2009. 2. 2-8.
4. Тронько М.Д., Антипкін Ю.Г., Камінський В.В. та ін. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією 2016. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2017. 1(106). 32-42.
5. Bolyakov A., Paduch D.A. Prolactin in men's health and disease. *Curr. Opin. Urol.* 2011 Nov. 21(6). 527-34. doi: 10.1097/MOU.0b013e32834bdf01.
6. Cabrera-Reyes E.A., Limón-Morales O., Rivero-Segura N.A., Camacho-Arroyo I., Cerbón M. Prolactin function and putative expression in the brain. *Endocrine.* 2017 Aug. 57(2). 199-213. doi: 10.1007/s12020-017-1346-x.
7. Chaurasia P.K., Singh D., Meher S., Saran R.K., Singh H. Epistaxis as first clinical presentation in a child with giant prolactinoma: Case report and review of literature. *J. Pediatr. Neurosci.* 2011 Jul. 6(2). 134-7. doi: 10.4103/1817-1745.92840.
8. Colao A., Loche S. Prolactinomas in children and adolescents. *Endocr. Dev.* 2010. 17. 146-159. doi: 10.1159/000262536.
9. Cookson J., Hodgson R., Wildgust H.J. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. *J. Psychopharmacol.* 2012 May. 26 (5 Suppl). 42-51. doi: 10.1177/0269881112442016.
10. Donato J. Jr., Frazão R. Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2016 Nov-Dec. 60(6). 587-595. doi: 10.1590/2359-3997000000230.
11. Eren E., Törel Ergür A., İsgüven Ş.P. et al. Clinical and Laboratory Characteristics of Hyperprolactinemia in Children and Adolescents: National Survey. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2019. 11(2). 149-156. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0206.
12. Eren E., Yapıcı Ş., Çakır E.D., Ceylan L.A., Sağlam H., Tarm Ö. Clinical course of hyperprolactinemia in children and adolescents: a review of 21 cases. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2011. 3(2). 65-9. doi: 10.4274/jcrpe.v3i2.14.
13. Fideleff H.L., Boquete H.R., Suárez M.G., Azaretzky M. Prolactinoma in children and adolescents. *Horm. Res.* 2009. 72(4). 197-205.
14. Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol. Rev.* 2000 Oct. 80(4). 1523-631. doi: 10.1152/physrev.2000.80.4.1523.
15. Gass S., Harris J., Ormandy C., Brisken C. Using gene expression arrays to elucidate transcriptional profiles underlying prolactin function. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 2003 Jul. 8(3). 269-85. doi: 10.1023/b:jomg.0000010029.85796.63.
16. Hargreaves A., Harleman J. Preclinical risk assessment of drug-induced hypo- and hyperprolactinemia. *J. Appl. Toxicol.* 2011 Oct. 31(7). 599-607. doi: 10.1002/jat.1723.
17. Inder W.J., Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2011 Oct. 45(10). 830-7. doi: 10.3109/00048674.2011.589044.
18. Katavetin P., Cheunsuchon P., Swearingen B., Hedley-Whyte E.T., Misra M., Levitsky L.L. Review: Pituitary adenomas in children and adolescents. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2010 May. 23(5). 427-31. doi: 10.1515/jpem.2010.072.
19. Keskin M.Z., Budak S., Aksoy E.E., Yücel C., Karamazak S., Ilbey Y.O., Kozacıoğlu Z. Investigation of the effect of body mass index (BMI) on semen parameters and male reproductive system hormones. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2017 Oct 3. 89(3). 219-221. doi: 10.4081/aiua.2017.3.219.
20. Koch L. New Endocrine Society guidelines for hyperprolactinemia-piecing together the pituitary puzzle. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011 May. 7(5). 247. doi: 10.1038/nrendo.2011.43.
21. Langan E.A., Ramot Y., Hanning A., Poeggeler B., Biró T., Gaspar E., Funk W., Griffiths C.E., Paus R. Thyrotropin-releasing hormone and oestrogen differentially regulate prolactin and prolactin receptor expression in female human skin and hair follicles in vitro. *Br. J. Dermatol.* 2010 May. 162(5). 1127-31. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09676.x.

22. Lkhider M., Seddiki T., Ollivier-Bousquet M. La prolactine et son fragment 16 kDa dans les tissus de mammifères [Prolactin and its cleaved 16 kDa fragment]. *Med. Sci. (Paris)*. 2010 Dec. 26(12). 1049-55. French. doi: 10.1051/medsci/201026121049.
23. Mancini T., Casanueva F.F., Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2008 Mar. 37(1). 67-99, viii. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.013.
24. McNamara A.V., Awais R., Momiji H., Dunham L. et al. Transcription Factor Pit-1 Affects Transcriptional Timing in the Dual-Promoter Human Prolactin Gene. *Endocrinology*. 2021 Apr 1. 162(4). bqaa249. doi: 10.1210/endo/bqaa249.
25. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A., Wass J.A. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Feb. 96(2). 273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
26. Overbach D., Rutter W.J., Cooke N.E., Martial J.A., Shows T.B. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science*. 1981 May 15. 212(4496). 815-6. doi: 10.1126/science.7221563. PMID: 7221563
27. Prabhakar V.K., Davis J.R. Hyperprolactinaemia. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2008 Apr. 22(2). 341-53. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2007.08.002.
28. Ramirez-de-Arellano A., Villegas-Pineda J.C., Hernández-Silva C.D., Pereira-Suárez A.L. The Relevant Participation of Prolactin in the Genesis and Progression of Gynecological Cancers. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2021 Oct 21. 12. 747810. doi: 10.3389/fendo.2021.747810.
29. Robin P., Boulven I., Bôle-Feysot C., Tanfin Z., Leiber D. Contribution of PKC-dependent and -independent processes in temporal ERK regulation by ET-1, PDGF, and EGF in rat myometrial cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2004 Apr. 286(4). C798-806. doi: 10.1152/ajpcell.00465.2003.
30. Rybakowski J.K., Dmierzak-Weglarz M., Kapelski P., Hauser J. Functional -1149 g/t polymorphism of the prolactin gene in schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2012. 65(1). 41-4. doi: 10.1159/000329028.
31. Seida J.C., Schouten J.R., Boylan K., Newton A.S., Mousavi S.S., Beaith A., Vandermeer B., Dryden D.M., Carrey N. Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review. *Pediatrics*. 2012 Mar. 129(3). e771-84. doi: 10.1542/peds.2011-2158. Epub 2012 Feb 20. PMID: 22351885
32. Serri O., Chik C.L., Ur E., Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ*. 2003. 6(169). 575-581.
33. Triebel J., Bertsch T., Bollheimer C., Rios-Barrera D., Pearce C.F., Hüfner M., Martínez de la Escalera G., Clapp C. Principles of the prolactin/vasoinhibin axis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015 Nov 15. 309(10). R1193-203. doi: 10.1152/ajp-regu.00256.2015.
34. Trifanescu R., Stavrinides V., Plaha P. et al. Outcome in surgically treated Rathke's cleft cysts: long-term monitoring needed. *European Journal of Endocrinology*. 2011. 165(1). 33-37. doi: 10.1530/eje-11-0142.
35. Trott J.F., Schennink A., Petrie W.K., Manjarin R., van Klompenberg M.K., Hovey R.C. Triennial Lactation Symposium: Prolactin: The multifaceted potentiator of mammary growth and function. *J. Anim. Sci.* 2012 May. 90(5). 1674-86. doi: 10.2527/jas.2011-4682.
36. Vilar L., Vilar C.F., Lyra R., Freitas M.D.C. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology*. 2019. 109(1). 7-19. doi: 10.1159/000499694.

Отримано/Received 07.10.2021

Рецензовано/Revised 23.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.11.2021 ■

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>.

H.O. Nikulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

O.O. Rusakova, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, 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.

O.E. Abaturov, H.O. Nikulina, O.O. Rusakova
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Etiopathogenetic features of hyperprolactinemia in childhood

Abstract. In recent years, the problem of hyperprolactinemia in children remains relevant because it is one of the most common pathologies of the hypothalamic-pituitary system, causing impaired fertility and reproductive function in adulthood. According to population studies, its incidence is 0.5 % in females, exceeding this figure in males by 10 times. Prolactin has: immunomodulatory effect, enhancing lymphocyte proliferation, phagocytic capacity of macrophages, IgA synthesis; analgesic effect; promotes postnatal growth of the body by inducing the activity of genes associated with growth; activates the proliferation of keratinocytes, epithelial cells of the prostate; participates in the regulation of metabolism, water-electrolyte balance, inhibiting the excretion of potassium and sodium ions by the kidneys; influences human behavior by accelerating neurogenesis, memory, learning and providing neuroprotection; induces surfactant production; stimulates lipogenesis. Prolactin levels increase due to physiological hyperestrogenemia, which blocks the inhibitory effect of dopamine on prolactin secretion and occurs during lactation, pregnancy and some other physiological states.

Pathological hyperprolactinemia occurs in children with secondary hypogonadotropic hypogonadism, organic lesions of the suprasellar area of the brain and may be secondary (symptomatic). In the etiological structure of hyperprolactinemia syndrome, the largest proportion (60 %) in children and adolescents belongs to prolactinomas (pituitary adenomas that secrete prolactin), idiopathic hyperprolactinemia (22.7 %) and iatrogenic hyperprolactinemia induced by 6 drugs (4 % of cases). Given that the lion's share of hyperprolactinemia in childhood is associated with the presence of pituitary prolactinoma, characterized by latent gradual progression of reproductive disorders, growth processes and neurological symptoms, the objective of this article is to focus on the pleiotropic effects of prolactin in the body, which controls more than 300 biological functions, epidemiological, etiological and pathogenetic mechanisms, on the features of the clinical classification of hyperprolactinemia to form a modern understanding of this problem.

Keywords: prolactin; hyperprolactinemia; prolactinomas; hypogonadism; children

Сучасні тенденції хірургічного лікування варикоцеле в дитячому віці

Резюме. У структурі чоловічої інфертильності варикоцеле виявляється в 30–40 % випадків при первинному безплідді та в 80 % у пацієнтів із вторинним безпліддям. У віці до 10 років при скринінгу тільки в 1 % хлопчиків виявляють варикоцеле, а в пубертатному періоді ця цифра збільшується до 15–20 %. Показання до оперативного втручання в дитячому віці відрізняються від показань у дорослих. Так, у дітей варикоцеле III ступеня обов'язково повинно бути в комбінації з атрофією інсультального яєчка понад 20 % порівняно з контралатеральним або в комбінації з болем. Оперативні методи лікування варикоцеле дуже різноманітні. Нині продовжуються дискусії про метод вибору перев'язки (лігації) внутрішньої сім'яної вени. Загальної згоди щодо техніки оперативного втручання немає. У світі налічується близько 100 різних методів перев'язки внутрішньої сім'яної вени, найпопулярніші з них — це ретроперитонеальний підхід за Palomo, трансінгвінальний доступ за Ivanissevich, субінгвінальна перев'язка за Martz, емболізація судин та лапароскопічна супраінгвінальна перев'язка. Нині у дитячій хірургії немає золотого стандарту хірургічного лікування варикоцеле на відміну від дорослого віку, де мікрохірургічна субінгвінальна варикоцектомія стала вже класичним методом оперативного втручання. Це обумовлено більш низьким процентом ускладнень порівняно з операціями high ligation. На противагу цьому низький доступ при субінгвінальній варикоцектомії іноді може призвести до атрофії яєчка, через ушкодження тестикулярної артерії, яку важко візуалізувати під час оперативного втручання. В дитячому віці операція за Martz ускладнена малими розмірами структур сім'яного канатика, що потребує пошуку нових методів інтраопераційної візуалізації судинних структур. У межах нашого дослідження було застосовано інтраопераційне контрастування лімфатичних судин шляхом інтратестикулярної ін'єкції 1% метиленового синього, для контрастування лімфатичних судин та опосередкованої візуалізації тестикулярної артерії, що дає змогу застосовувати субінгвінальну варикоцектомію у підлітків з варикоцеле.

Ключові слова: варикоцеле; мікрохірургічна субінгвінальна варикоцектомія; метиленовий синій; діти

Вступ

Чоловіча фертильність завжди привертала увагу клініцистів через велику різноманітність проблем, які можуть бути пов'язані з її патологією. В дитячій практиці одна з найчастіших причин виникнення безпліддя — варикоцеле. Варикоцеле — розширення вен лозоподібного сплетення яєчка, що викликає венозне депонування, стаз крові та призводить до збільшення локальної температури в яєчку, ушкодження гематотестикулярного бар'єра, а в подальшому — порушення

сперматогенезу. Цей стан провокує зміни в гормональному фоні внаслідок ушкодження клітин Лейдіга, акумуляції продуктів метаболізму та феномену оксидативного стресу яєчка.

У структурі чоловічої інфертильності варикоцеле виявляється в 30–40 % випадків при первинному безплідді та в 80 % у пацієнтів із вторинним безпліддям [1]. В дитячій практиці ці цифри менші. У віці до 10 років при скринінгу тільки в 1 % хлопчиків виявляють варикоцеле, а в пубертатному періоді ця цифра збільшується

ся до 15–20 % [9]. В подальшому, після дослідження Levinger et al. [8], вважається, що частота поширення захворюваності збільшується прямо пропорційно — 10 % на кожне десятиріччя життя.

Єдиної головної причини виникнення варикоцеле на сьогодні немає. Варикоцеле вважається поліетіологічним захворюванням. Найчастіші причини виникнення варикоцеле — теорія відсутності клапанів внутрішньої сім'яної вени, теорія ембріологічної відмінності та артеріовенозні конфлікти [2, 3, 10]. Кожна з цих теорій має переваги та недоліки, але жодна не дає відповіді на всі питання формування варикоцеле.

Діагностичні методи виявлення варикоцеле незмінні з XX століття. Єдина значуща зміна в діагностичному алгоритмі — це теперішнє превалювання УЗД над флебографією через малоінвазивність та доступність. Більшість дитячих урологів та дитячих хірургів при первинному огляді застосовують класифікацію розширення вен лозоподібного сплетення за Dubin та Amelar (1970) [7]. У діагностиці також допомагає застосування маневра Вальсальви в момент візуального огляду та при УЗ-обстеженні.

Незважаючи на простоту та зручність фізикальних методів дослідження пацієнтів, діагностика варикоцеле може бути утруднена через суб'єктивність в клінічній оцінці. Через це був запропонований метод стандартизації, згідно з яким фізикальне обстеження повинно проводитись тільки після зігрівання мошонки, що дозволяє домогтись релаксації м'яза — підіймача яєчка. Тактика лікування варикоцеле неодноразово змінювалась. На початку XIX століття варикоцеле не вважалося патологією та, на думку лікарів, не потребувало лікування, але надалі після низки досліджень був прийнятий достатньо агресивний підхід до лікування варикоцеле.

З огляду на сучасні тенденції до варикоцеле треба ставитись індивідуалізовано. Щодо дитячого віку, то, згідно з останніми рекомендаціями EUA (Європейська асоціація урологів), головними предикторами хірургічної агресії є орхалгія, атрофія іпсилатерального яєчка більше ніж 20 % порівняно з контралатеральним [5]. Фактор прогресуючої патоспермії в дитячому віці використовується вкрай рідко через складність лабораторного обстеження.

Оперативні методи лікування варикоцеле дуже різноманітні. Нині продовжуються дискусії про метод вибору перев'язки (лігації) внутрішньої сім'яної вени. Загальної згоди щодо техніки оперативного втручання немає. У світі налічується близько 100 різних методів перев'язки внутрішньої сім'яної вени, найпопулярніші з них — ретроперитонеальний підхід за Palomo [10], трансінгвінальний доступ за Ivanissevich [12], субінгвінальна перев'язка за Marmar [6], емболізація судин та лапароскопічна супраінгвінальна перев'язка. Сауал та співавт. у своєму метааналізі дослідили настання природної вагітності у парах, де чоловік був прооперований з приводу варикоцеле. Після операції за Palomo позитивний результат відзначався у 37,69 %; після мікрохірургічної субінгвінальної варикоцектомії — у 41,97 %; після лапароскопічної техніки — у 30,07 %;

після емболізаційної техніки — у 33,2 % та після операції за Ivanissevich — у 36 % [4]. Мікрохірургічна варикоцектомія та відкрита висока варикоцектомія мали більший відсоток успішності.

Головний параметр вибору оперативного втручання в дитячому віці — низький процент післяопераційних ускладнень. Найчастіші ускладнення — гідроцеле яєчка або рецидив варикоцеле. Частота ускладнення після варикоцектомії, за даними різних джерел, варіюється від 3 до 33 % (у середньому 7–9 %) [11], що викликає велику занепокоєність і науковий пошук нових методів лікування або доповнення розроблених.

Мета дослідження: на підставі аналізу результатів хірургічного лікування дітей із варикоцеле довести доцільність використання субінгвінальної мікрохірургічної варикоцектомії у дітей старшого віку.

Матеріали та методи

Ретроспективно було вивчено 403 історії дітей, прооперованих з приводу варикоцеле. Середній вік дітей становив 12–17 років. Діти надходили в період із січня 2015 року до теперішнього часу в урологічне відділення обласної дитячої клінічної лікарні м. Дніпра.

Діагноз «варикоцеле» підтверджувався об'єктивним оглядом пацієнта у вертикальному та горизонтальному положенні із застосуванням маневру Вальсальви та ультразвуковим обстеженням з доплерівським картуванням, одночасно з яким виявляли вид венозного рефлюксу за Coolsaet.

Варикоцеле класифікували від I до III ступеня тяжкості (Dubine Amelar's classification) [7]. Тестикулярна гіпотрофія вимірювалась трафаретними шаблонами та за допомогою ультразвукового обстеження із застосуванням формули $0.71 - \text{Length} - \text{Width} - \text{Height}$.

З метою виявлення патоспермії у хлопчиків віком понад 16 років, які мали мануальні навички, попередній досвід та дали інформовану згоду, проводили спермограму.

Показаннями до оперативного втручання були: варикоцеле III ступеня в комбінації з орхалгією або тестикулярною атрофією іпсилатерального яєчка більше ніж 20 %, значна патоспермія за наявності спермограми. Після оперативного втручання у дітей проводилось анкетування, суб'єктивна оцінка болю в післяопераційному періоді (0 балів — не болить, 10 балів — нестерпний біль).

Результати та обговорення

Після аналізу історій хвороби в усіх хлопчиків із варикоцеле нами було виявлено 100% унілатеральність (лівобічність) варикоцеле. За останні 5 років проведено 313 відкритих операцій за типом high ligation, 72 лапароскопічні варикоцектомії та 18 субінгвінальних варикоцектомій за Marmar. Оперативні втручання проводились за класичною технікою виконання, крім операції за Marmar, де було застосовано інтраопераційне додаткове контрастування лімфатичних судин 1% метиленовим синім. Ця модифікація була обумовлена меншими розмірами структур сім'яного канатика

при застосуванні оптичного збільшення під час операції, що не дало змоги достатньо візуалізувати судини. Тому інтраопераційно вводився 1% метиленовий синій в об'єм 0,5 мл у тканину яєчка та після короткого масажу яєчка, лімфатичні судини контрастувались, що допомагало лікарю захистити їх та опосередковано знайти тестикулярну артерію, що має дуже маленькі розміри в дитячому віці.

Варто зазначити, що під час відкритої операції за Palomo кількість лігованих судин становить у середньому 1,32, а при операції за Marmar — 3,87. Це певною мірою пояснює можливість рецидивів під час високого лігування через недостатню лігацію колатералей. Також, якщо брати до уваги класифікацію Coolseat з приводу рефлюксу в тестикулярну вену, то операція за Marmar має більш великий спектр застосування.

З приводу ускладнень після варикоцеляктомії дані такі: після операції відкритого типу high ligation було виявлено 9 випадків післяопераційних ускладнень, що становило 3 %; при лапароскопічній лігації — 4 рецидиви (3 %). Третім видом оперативного втручання була субінгвінальна варикоцеляктомія за Marmar, що є золотим стандартом лікування варикоцеле у дорослих. Протягом останніх років після операції за Marmar ми спостерігали тільки короточасну клініку гіпертрофії яєчка, що купірувалась в середньому через 2 тижні, рецидивів виявлено не було.

Також оцінювали тривалість оперативного втручання та перебування у стаціонарі. Так, при операції за Marmar тривалість оперативного втручання становила 18 хвилин, а час перебування у стаціонарі — 2,17 дня, при відкритій операції за Palomo — 24 хвилини та у стаціонарі — 3,3 дня, при лапароскопічній варикоцеляктомії — 29 хвилин та 2,7 дня. Вищезазначені показники свідчать про кращу економічну складову операції за Marmar, особливо для стаціонарів одного дня.

Ми звернули увагу на тривалість больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді. Больовий синдром був найбільш виражений у пацієнтів після відкритої операції за Palomo — 5,8 бала; після лапароскопічної варикоцеляктомії — 5,5 бала; після операції за Marmar — 3,4 бала. Ці дані також свідчать про переваги субінгвінальної варикоцеляктомії.

Сучасна хірургія — це не тільки успіх операції, але й її естетична складова, місце післяопераційного рубця та його розмір відіграють велику роль у виборі оперативного втручання. Крім того, косметичний результат більш позитивний для лапароскопічної варикоцеляктомії та для операції за Marmar.

Висновки

Субінгвінальна варикоцеляктомія за Marmar є золотим стандартом лікування у дорослих. Її проведення в дитячій практиці має значні перспективи, але через

менші анатомічні розміри структур сім'яного канатика вона потребує доповнення у вигляді додаткового контрастування лімфатичних судин. Субінгвінальна варикоцеляктомія має найнижчий процент ускладнень серед усіх оперативних втручань з приводу варикоцеле.

Субінгвінальна варикоцеляктомія за Marmar з інтраопераційним контрастуванням лімфатичних судин має переваги перед операціями виду high ligation, відзначається меншою тривалістю перебування у стаціонарі, кращим косметичним результатом і низьким больовим синдромом.

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

Інформація про фінансування. Дослідження проведено без участі фондів, грантів та інших фінансових джерел.

Список літератури

1. Akbay E. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. *BJU Int.* 2000. 86. 490.
2. Ahlberg N.E. Right and left gonadal veins. An anatomical and statistical. *Stockh.* 1966. 86. 490.
3. Braedel H.U. A possible ontogenic etiology for idiopathic left varicocele. *J. Urol.* 1994. 151. 62.
4. Shavakhov S., Kadioglu A., Cayan S. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J. Androl.* 2009. 30. 30-40.
5. Amela R.D., Dubin C.L. Varicocele as therapy in male infertility. A study of 504 cases. *J. Urol.* 1975. 113. 640-646.
6. Schwentner C. Optimizing the outcome of microsurgical subinguinal varicocele using isosulfan blue a prospective randomized trial. *J. Urol.* 2006. 113. 640-646.
7. Lee J. Varicoceles: The diagnostic dilemma. *Journal of Andrology.* 2008. 29. 143-146.
8. Levinger U. Is varicocele prevalence increasing with age? *Andrologia.* 2007. 39. 77-80.
9. Stavropoulos N.E. Varicocele in Schoolboys. *Archives of Andrology.* 2007. 48. 187-192.
10. Palomo A. Radical cure of varicocele by a new technique: preliminary report. *J. Urol.* 1949. 48. 187-192.
11. Dziallas P. Über die Klappenverhältnisse der Venae spermaticae des Menschen. *Anat. Anz.* 1949. 9757. 63.
12. Rotker K. Recurrent varicocele. *Asian J. Androl.* 2016. 18. 229-233.
13. Ivanisovich O. Left varicocele due to reflux: experience with 4470 operative cases in 42 years. *J. Int. Coll. Surg.* 1960. 34. 742-755.

Отримано/Received 13.10.2021

Рецензовано/Revised 01.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 04.11.2021 ■

Information about authors

Valerii Dihitar, MD, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Orthopedics and Traumatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3182-2512>
Denis Vernigora, Department of Pediatric Surgery, Orthopedics and Traumatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6159-0866>

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

Information about funding. The research was conducted without the participation of funds, grants and other financial sources.

D.H. Vernihora, V.A. Dihtiar
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Modern approaches to the surgical treatment of varicocele in childhood

Abstract. In the structure of male infertility, varicocele is being detected in 30–40 % cases of primary infertility, and in 80 % cases of secondary infertility. At the age of 10 years during the screening, only 1 % of boys have a varicocele, but in the pubertal period this figure increases to 15–20 %. Indications for surgery in childhood differ from those in adults, since grade III varicocele must be associated with ipsilateral testicular atrophy more than 20 % compared to contralateral, or combined with pain. Surgical methods of varicocele treatment are different. Discussions are ongoing regarding the choice of ligation of the internal spermatic vein. There is no general agreement on the technique of surgical intervention. There are about 100 different methods of internal spermatic vein ligation in the world, the most popular of which are the retroperitoneal approach according to Palomo, transinguinal access according to Ivanissevich, subinguinal ligation according to Marmar, vascular embolization and laparoscopic

suprainguinal approach. Currently, there is no gold standard for surgical treatment of varicocele in pediatric surgery in contrast to adulthood, where microsurgical subinguinal varicocelectomy has already become a classic method of intervention. This is due to a lower complication rate compared to high ligation. Subinguinal varicocelectomy can sometimes lead to testicular atrophy due to damage to the testicular artery, which is difficult to visualize during surgery. In childhood, Marmar operation is complicated by the small size of the spermatic cord structures, which requires the search for new methods of intraoperative visualization of vascular structures. In this article, intratesticular injection of 1% methylene blue was used for lymphatic vascular contrast and indirect visualization of the testicular artery, which allows for the use of subinguinal varicocelectomy in adolescents.

Keywords: varicocele; microsurgical subinguinal varicocelectomy; methyl blue; children

Клінічний випадок маніфестації фульмінантного гепатиту у дитини з гепатолентикулярною дегенерацією

Резюме. Стаття присвячена детальному аналізу діагностичного пошуку при хворобі Вільсона у дитячому віці. Поліморфізм клінічної симптоматики призвів до різноманітного описання нозології та її маніфестації. Незважаючи на більше ніж столітній досвід з вивчення особливостей перебігу гепатолентикулярної дегенерації, на сучасному етапі діагностика, особливо у дітей, все ще залишається складним питанням. Згідно з літературними даними, немає симптомів, специфічних для цього захворювання, немає типової клінічної картини, що є причиною запізнілої діагностики даної патології у дітей. Чим раніше розпочато лікування, краще в доклінічній стадії, тим вища ефективність і сприятливіший прогноз. У статті узагальнено відомості щодо об'єктивних труднощів встановлення правильного діагнозу. У конкретному клінічному випадку, що наведений у статті, дебют гепатолентикулярної дегенерації відбувся у вигляді фульмінантного гепатиту з розвитком гострої печінкової недостатності, при якій цитоліз гепатоцитів призвів до вивільнення з них міді, яка і підвищила показники мікроелемента в крові. Окремо акцентовано увагу на симптоматиці, яка повинна насторожити практикуючого лікаря щодо хвороби Вільсона: наявність жовтяниці невстановленого генезу, кровоточивості ясен або множинних екхімозів на шкірі грудей і спини, своєрідних «смужок» (білих, що періодично змінюють забарвлення на червонувато-синюшне) на стегнах і в пахових ділянках; гормональні порушення у вигляді аменореї або дисменореї у дівчаток, а також зниження інтелекту і зміни психіки у вигляді перепадів настрою або нападів агресії, проблем з успішністю в школі. Окрему увагу приділено ролі набряково-асцитичного синдрому за відсутності ознак портальної гіпертензії, що є патогномонічною ознакою дебюту абдомінальної форми гепатолентикулярної дегенерації, яка пов'язана з раннім порушенням функцій печінки.

Ключові слова: хвороба Вільсона — Коновалова; гепатолентикулярна дегенерація; фульмінантний гепатит; діагностика; діти

Вступ

Гепатолентикулярна дегенерація (ГЛД), в англomовній літературі — хвороба Вільсона (синоніми: хвороба Вільсона — Коновалова, хвороба Вестфала — Вільсона — Коновалова, гепатоцеребральна дистрофія), це рідкісне, прогресуюче, за відсутності лікування — тяжке генетично детерміноване захворювання, при якому порушується екскреція міді з організму [1, 2, 5].

На сьогодні, аналізуючи останні досягнення у вивченні цього захворювання, ми впевнено можемо сказати, що ключовою проблемою органів охорони здоров'я в різних країнах залишається рання діагнос-

тика ГЛД. Чим раніше розпочато лікування, краще в доклінічній стадії, тим вища ефективність і сприятливіший прогноз [3, 4].

Метою роботи став аналіз клінічної маніфестації хвороби Вільсона (гепатолентикулярної дегенерації) на підставі опису клінічного випадку та даних наукових джерел.

Результати та обговорення

Хвора А., 15 років, госпіталізована в гастроентерологічне відділення обласної дитячої клінічної лікарні з діагнозом: хронічний криптогенний гепатит. Цироз

печінки. Печінковоклітинна недостатність. Печінкова енцефалопатія I ст. Набряково-асцитичний синдром. Правобічний плеврит. Шкірно-геморагічний синдром. Нейроендокринне ожиріння 2–3-го ст. Гіпоталамічний синдром. Порушення менструального циклу. Гіпертрихоз. Закрита черепно-мозкова травма. Струс мозку. Неможливо виключити фульмінантний гепатит.

З анамнезу хвороби відомо, що дівчинка переведена з відділення інтенсивної терапії дитячої міської лікарні, куди була госпіталізована з приводу гострої печінкової недостатності, з ознаками ДВЗ-синдрому, які діагностовано після закритої черепно-мозкової травми, що сталася в ендокринологічному відділенні, де вона лікувалась зі скаргами на збільшення маси тіла (ІМТ 30,5), періодичне підвищення температури до 38 °С, біль та набряки нижніх кінцівок, збільшення живота, порушення менструального циклу, численні багрово-ціанотичні смужки розтягнення шкіри (стрії) на плечах, животі, молочних залозах, стегнах, сідницях. Після отриманої черепно-мозкової травми загальний стан хворої різко погіршився. З'явилися скарги на головний біль, запаморочення, нудоту, крововиливи в параорбітальні ділянки, через декілька днів з'явилися іктеричність шкіри і склер, оніміння і біль у нижніх кінцівках, головний біль, підкашлювання вранці, субфебрилітет, немотивоване збудження, крововиливи в місцях ін'єкцій та в ділянки склер. У зв'язку з ознаками ДВЗ-синдрому, вираженим інтоксикаційним і набряковим синдромом (правобічний ексудативний плеврит, асцит) дитина переведена до відділення інтенсивної терапії.

Із анамнезу життя відомо, що дівчинка від перших стрімких пологів у терміні гестації 39–40 тижнів. Народилася в асфіксії. Оцінка за шкалою Апгар — 5 балів. Росла і розвивалася нормально. На диспансерному обліку не перебувала, алергологічний анамнез не обтяжений. Щеплена за віком. Протягом останніх 1,5 року перенесла дві черепно-мозкові травми. Лікувалась амбулаторно. Спадковість обтяжена: рідний брат батька помер у 40 років від цирозу печінки.

При надходженні загальний стан дівчинки було розцінено як тяжкий за рахунок печінкової недостатності. Дівчинка емоційно лабільна. Відмічається постійна зміна настрою, навіть до проявів агресивної поведінки при проведенні маніпуляцій.

Результати комплексного лабораторного обстеження. У клінічному аналізі крові: гемоглобін — 104 г/л, еритроцити — $3,15 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити — 55×10^9 /л, лейкоцити — $12,7 \times 10^9$ /л, паличкоядерні нейтрофіли — 21 %, сегментоядерні — 36 %, лімфоцити — 38 %, моноцити — 4 %, ШОЕ — 46 мм/год. У біохімічному аналізі крові: загальний білок — 75 г/л (норма 65–85 г/л), АЛТ — 131 од/л (норма до 40 од/л), АСТ — 261 од/л (норма до 37 од/л), гаммаглутамілтрансфераза — 196 од/л (норма до 30 од/л), лужна фосфатаза — 131 од/л (норма 360 од/л), альфа-амілаза — 102 од/л (норма 60 од/л), холестерин — 1,2 ммоль/л (норма 3,15–5,17 ммоль/л), В-ліпопротеїди — 7 ум.од. (норма 35–55 ум.од.), гаммаглобулі-

ни — 74,2 % (норма 40 %), загальний білірубін — 142,3 мкмоль/л, прямий білірубін — 88,2 мкмоль/л, непрямий — 54,1 мкмоль/л. Коагулограма: протромбіновий індекс — 43 % (норма 80–100 %), фібриноген — 1,55 г/л (норма 2–4 г/л). Рівень антитіл до нативної ДНК — 65 од. (норма 25 од.), денатурованої ДНК — 48 од. (норма 25 од.), ANA — 2,4 од. (норма 1,1 од.), SMA, Anti-LKM-1, Anti-LC-1 — негативні; ревматоїдний фактор — 46 МО/мл (норма до 20 МО/мл), антистрептолізін-О — 1000 МО (норма до 250 МО/мл). Альфа-фетопротеїн — 38,1 нг/мл (норма 8,5 нг/мл), церулоплазмін — 320,41 мг/л (норма 180–200 мг/л), загальна мідь сироватки крові — 27,8 мкмоль/л (норма 12,56–24,34 мкмоль/л).

При езофагогастродуоденоскопії: патології з боку стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки не виявлено. При УЗД органів черевної порожнини: ультразвукові ознаки хронічного гепатиту. Помірні дифузні зміни в підшлунковій залозі. Збільшені розміри селезінки. Асцит. Вільна рідина в плевральному синусі справа в об'ємі 420 мл. При комп'ютерній томографії органів черевної порожнини і заочеревинного простору, проведений у спіральному режимі з кроком 5 мм: гепатолієнальний синдром. Жирова інфільтрація печінки. Асцит. Правосторонній ексудативний плеврит. Синдром «мутної брижейки», ймовірно, через асцит. Помірно виражена лімфаденопатія черевної порожнини та заочеревинного простору невідомого генезу. МРТ головного мозку: помірна внутрішня гідроцефалія. Мукоцеле або кіста з високим вмістом білка в лівій лобній пазусі. МРТ органів черевної порожнини: цироз печінки. Помірна спленомегалія. Виражений асцит. Правобічний ексудативний плеврит.

Аналіз крові на маркери вірусних гепатитів А, В, С, D, G, ТТ, вірус Епштейна — Барр, цитомегаловірус, віруси простого герпеса, антитіла до ВІЛ методами ІФА та ПЛР — негативні. Генетичне консультування: рекомендовано визначення поліморфізму в гені АТР7В. Консультація гематолога: не можна виключити автоімунну тромбоцитопенічну пурпуру. Консультація окуліста: патології з боку органів зору не виявлено, кільця Кайзера — Флейшера не виявлено.

За час лікування в гастроентерологічному відділенні (протягом 4 тижнів) стан дитини залишався тяжким. З огляду на скарги, клінічну симптоматику у вигляді прогресуючої печінкової недостатності з синдромами порушення білково-синтетичної, печінковоклітинної функції, вторинних порушень гемостазу, вираженого набрякового синдрому, а також автоімунного компонента у розвитку захворювання у дитини, тромбоцитопенію імунного генезу, наявність антитіл до нативних і денатурованих білків, антинуклеарних антитіл, значне підвищення рівня гаммаглобулінів і гострофазових показників, а також проведену диференціальну діагностику, дитині було встановлено діагноз: автоімунний гепатит, тип I, з помірною активністю запалення. Цироз печінки. Субкомпенсована печінкова недостатність. Печінкова енцефалопатія

1–2-го ступеня. Набряково-асцитичний синдром. Правобічний плеврит. Гіперспленізм. Нейроендокринне ожиріння 3-го ст. Порушення менструального циклу. Вторинна кардіоміопатія.

Призначено імуносупресивну терапію, після чого клініко-лабораторні показники дещо стабілізувались. Але після місячного лікування показники цитолітичного синдрому знову почали зростати. Виявлення гомозиготного носійства мутації гена АТР7В дозволило запідозрити у дівчинки хворобу Вільсона. Для верифікації діагнозу та визначення тактики лікування дівчинка була направлена в спеціалізований гепатологічний центр, де був встановлений діагноз: хвороба Вільсона, абдомінальна форма. Цироз печінки, стадія С за Чайлдом — Пью (12 балів). Фульмінантний гепатит. Набряково-асцитичний синдром. Правобічний плеврит, ДН 0–1-го ст. Спленомегалія. Гіперспленізм. Анемія 2-го ступеня змішаного генезу. Токсико-метаболічна енцефалопатія. Вторинна кардіоміопатія.

До імуносупресивної терапії був включений купреніл (D-пеніциламін) у дозі 1000 мг/добу в 4 прийоми з поступовим підвищенням дози до 1500 мг. Після місячного курсу специфічної терапії зберігались виражена жовтяниця (загальний білірубін — 204 мкмоль/л, прямий — 99 мкмоль/л, непрямий — 105 мкмоль/л), зниження протромбінового індексу (34 %) та фібриногену з холестерином (1,3 г/л та 2,06 ммоль/л відповідно), що свідчило про відсутність покращення синтетичної функції печінки та є прогностично несприятливим. У зв'язку з недостатнім ефектом патогенетичної терапії дівчинка була консультована хірургом-трансплантологом, який рекомендував термінову трансплантацію печінки від живого близького родича. Від проведення трансплантації печінки та клітинної терапії (фетальні стовбурові клітини) батьки категорично відмовились.

Для подальшого лікування дівчинка в стабільно тяжкому стані була направлена до гастроентерологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні за місцем проживання. Після 6 тижнів прийому специфічної патогенетичної терапії наростили ознаки цитопенії (еритроцити — $2,0 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити — 40×10^9 /л, лейкоцити — $1,5 \times 10^9$ /л, ШОЕ — 59 мм, фібриноген — 0,7 г/л), і після проведених консультацій зі спеціалістами спеціалізованого гепатологічного центру купреніл був замінений на цинктерал з рекомендацією після нормалізації показників крові знову розпочати хелатну терапію. Через 3 тижні проведеного лікування у дівчинки з'явився інтенсивний біль в епігастрії, підвищення температури тіла до 39 °С, блювання кров'ю, різко посилилася слабкість аж до втрати свідомості. Дитина в коматозному стані була госпіталізована в реанімаційне відділення. Стан вкрай тяжкий, переведена на дихання апаратом штучної вентиляції легень. Після 4 тижнів інтенсивної терапії була констатована біологічна смерть.

Заключний клінічний діагноз: ДВЗ-синдром. Набряк головного мозку, мозкова кома, гостра серцево-судинна, гостра дихальна недостатність. Супутній:

декомпенсований цироз печінки як наслідок хвороби Вільсона. Патологоанатомічний висновок: основним захворюванням хворої А. слід вважати хворобу Вільсона (гепатолентикулярна дегенерація) з патоморфологічними проявами у вигляді великовузлового цирозу печінки, дистрофії і дегенерації клітинних структур базальних гангліїв і лентикулярного ядра.

Таким чином, хвороба Вільсона перебігала у хворої в найбільш несприятливій у прогностичному відношенні тяжкій абдомінальній формі зі швидким прогресуванням ураження печінки й розвитком цирозу. Загострення захворювання маніфестувало у вигляді фульмінантної печінкової недостатності. Аналізуючи даний клінічний випадок, необхідно відмітити, що дебют ГЛД відбувся у 15-річному віці з ознак ураження печінки. Із анамнезу життя хотілось звернути увагу на характерологічні особливості особистості дівчинки, складнощі в спілкуванні з однолітками і батьками, погану успішність і поведінку у шкільному колективі (бійки з однокласниками). У сімейному анамнезі привертає увагу факт смерті рідного дядька від цирозу печінки у 40 років. Вказівка на смерть родича від цирозу печінки повинна була насторожити щодо спадкового захворювання. Аналізуючи наведений клінічний випадок, ми можемо констатувати, що ознаки ураження печінки були досить неспецифічними. У період першої госпіталізації процес оцінений як криптогенний гепатит, і тільки наявність циротичних змін печінки наштовхнула на думку про хронічний процес, який дебютував у вигляді фульмінантного гепатиту. При другій госпіталізації провідними в клініці були прояви автоімунної агресії (підвищення гострофазових показників, імуноглобулінів, гаммаглобулінів, антинуклеарних антитіл, ревматоїдного фактора та ін.). При огляді окуліст не виявив кільця Кайзера — Флейшера. Помилковим, але найбільш частим, за літературними даними, був діагноз автоімунного гепатиту на даному етапі лікування. По-перше, аналіз наукових джерел доводить, що у дитячому віці частіше зустрічається II тип автоімунного гепатиту, а наявність антинуклеарних антитіл (ANA та ін.) в низьких титрах (у дорослих автоантитіла підвищуються у 100 разів, а у дітей — у 20 разів), за відсутності маркерів вірусного гепатиту, спостерігається при цирозі печінки будь-якої етіології, будучи вторинною, зумовленою деструкцією тканини і поліклональною активацією В-лімфоцитів цитокинами [6, 7]. Таким чином, слід зазначити, що мали місце і об'єктивні труднощі встановлення правильного діагнозу: підвищені показники церулоплазміну, загальної міди сироватки крові у даної хворої. Об'єктивним скринінговим тестом хвороби Вільсона є лабораторні порушення обміну міді: зазвичай церулоплазмін і вільна мідь сироватки знижені, а вміст міді в добовій сечі підвищений. І з цими показниками можуть бути пов'язані найчастіші діагностичні помилки через те, що рівень церулоплазміну в крові може бути нормальним і навіть підвищеним, тому що він не тільки білок — переносник міді, а й реагент гострої фази. У конкретному клінічному випадку де-

бют ГЛД відбувся у вигляді фульмінантного гепатиту з розвитком гострої печінкової недостатності, при якій цитоліз гепатоцитів призвів до вивільнення з них міді, яка і підвищила показники мікроелемента в крові. Однак чи можливо було все ж таки запідозрити ГЛД у хворої за результатами клініко-лабораторного обстеження? Напевно, скоріше так, ніж ні. Запідозрити ранню стадію хвороби, за наявності настороженості, можна на підставі таких симптомів: наявність жовтяниці невідновленого генезу, кровоточивості ясен або множинних екхімозів на шкірі грудей і спини, своєрідних «смужок» (білих, що періодично змінюють забарвлення на червонувато-синюшне) на стегнах і в пахових ділянках; гормональних порушень у вигляді аменореї або дисменореї у дівчат, а також зниження інтелекту і зміни психіки у вигляді зниженого настрою або нападів агресії, проблем з успішністю в школі [2, 6, 8]. Також необхідно було звернути увагу на поєднання ураження печінки і анемії ще при першій госпіталізації. Генез анемії не було уточнено, проте, виходячи з того, що підвищення білірубину було обумовлене рівною мірою обома його фракціями, реально припустити наявність внутрішньосудинного гемолізу, що, як зазначалося вище, характерно для дебюту ГЛД. При госпіталізації в гастроентерологічне відділення у хворої виявлено наявність набряку ніг і асцитів (до 420 мл вільної рідини в черевній порожнині) за відсутності ознак портальної гіпертензії (діаметр портальної вени й інших судин у нормі, немає варикозного розширення вен стравоходу). Висока частота набряково-асцитичного синдрому за відсутності ознак портальної гіпертензії також є своєрідною патогномонічною ознакою дебюту абдомінальної форми ГЛД, що пов'язана з раннім порушенням функцій печінки.

Чому ж усе-таки цілеспрямований діагностичний пошук щодо хвороби Вільсона не був проведений до кінця? По-перше, ми, як і більшість лікарів, хворобу Вільсона, особливо у дитячому віці, вважали дуже рідкісним захворюванням і, як правило, скринінговий алгоритм верифікації діагнозу обмежувався дослідженням рівня церулоплазміну, у кращому випадку — міді сироватки крові. Як показав клінічний випадок, рівень церулоплазміну і вільної міді потрібно визначати декілька разів для підтвердження діагнозу. Також обстеження необхідно було обов'язково доповнити визначенням міді в добовій сечі. Але, на наш погляд, основною причиною помилковості діагнозу на першому етапі була тяжкість загального стану пацієнтки, яка вимагала невідкладних дій із лікування печінкової недостатності. Наше спостереження підтверджується

аналізом подібних випадків у різних авторів. Він свідчить, що печінкова недостатність при хворобі Вільсона може мати фульмінантний характер, спостерігається частіше у дітей і молодих людей і закінчується смертю, незважаючи на лікування [1, 4, 7, 8].

Отже, як говорить медичний афоризм, «щоб правильно встановити діагноз, потрібно передусім про нього пам'ятати», тому скринінг на ГЛД (хвороба Вільсона) повинен проводитись усім хворим з підвищенням (навіть незначним) рівня печінкових трансамінз, при неуточненій етіології хронічного гепатиту і цирозу печінки, у дітей з розладами поведінки і психічними симптомами, за наявності гемолітичної анемії, обтяженого сімейного анамнезу щодо захворювань печінки.

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

Список літератури

1. Socha P., Janczyk W. *Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. JPGN. 2018, Feb. 66. 2. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001787>; PMID: 29341979.*
2. Ferenci P. *Phenotype — genotype correlations in patients with Wilson's disease. Division of Gastroenterology and Hepatology, Vienna, Austria. 2014. 1315. 1-5. doi: 10.1111/nuas.12340.*
3. *European Association for Study of Liver; EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J. Hepatol. 2012. 56. 671-85.*
4. Moller L.B., Horn N., Joppesen T.D., Vissing J., Wibrand F., Jensen P., Ott P. *Clinical presentation and mutations in Danish patients with Wilson Disease. European Journal Human Genetics. 2011. 19. 935-941. <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2011.80>.*
5. Hermann W. *Classification and differential diagnosis of Wilson's disease. Ann. Transl. Med. 2019. 7 (2). 63. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.02.07>; PMID: 31179300; PMCID: PMC6531651.*
6. Dziezyk-Jaworska K., Litwin T., Czlonkowska A. *Clinical manifestations of Wilson disease in organs other than the liver and brain. Ann. Transl. Med. 2019. 7 (2). 62. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.03.30>; PMID: 31179299; PMCID: PMC6531658.*
7. Chang I.J., Hahn S.H. *The genetics of Wilson disease. Handb. Clin. Neurol. 2017. 142. 19-34. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63625-6.00003-3>; PMID: 28433102; PMCID: PMC5648646.*
8. Czlonkowska A., Litwin T. *Nature Reviews Disease Primers article: Wilson disease. Nature reviews. Disease Primers. 2018, Sep 6. 4 (1). 21. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0018-3>; PMID: 30190489; PMCID: PMC6416051.*

Отримано/Received 29.11.2021

Рецензовано/Revised 09.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.12.2021 ■

Information about authors

I.M. Nesina, PhD, associate professor at the Department of pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: nesinainna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1514-2434>
 T.O. Kruchko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; phone/fax: (0532) 60-64-91; e-mail: drkryuchko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>
 O.A. Poda, PhD, associate professor at the Department of pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: olha.poda@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2314-8628>
 L.A. Kovalenko, pediatric gastroenterologist of Poltava Regional Children's Clinical Hospital, Poltava, Ukraine; e-mail: lyana.kovalenko2018@gmail.com
 M.O. Pavlenko, student of Poltava State Medical University; Poltava, Ukraine; e-mail: mopavlenko98@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.

*I.M. Nesina, T.O. Kryuchko, O.A. Poda, L.A. Kovalenko, M.O. Pavlenko
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine*

Clinical case of fulminant hepatitis in a child with hepatolenticular degeneration

Abstract. The article presents a detailed analysis of the diagnostic search for Wilson's disease in childhood. Polymorphism of clinical symptoms of the disease has led to various descriptions of this pathology and its manifestations. Despite more than a century of experience in studying the peculiarities of hepatolenticular degeneration, at the present stage the diagnosis of the disease, especially in children, remains a difficult issue. According to the literature data, there are no characteristic symptoms and typical clinical picture of this disease, which is the reason for the late diagnosis of this pathology in children. The earlier treatment is started, especially if at the preclinical stage, the higher is the efficacy and the more favorable the prognosis will be observed. The article summarizes information about the objective difficulties of proper diagnosis of this disease. In a specific clinical case presented in the article, the onset of hepatolenticular degeneration arose in the form of fulminant hepatitis with the development of acute liver failure, in which cytolysis of

hepatocytes led to the release of copper that increased the content of the microelement in the blood. Particular attention should be paid to the symptoms that should alert the practitioner to Wilson's disease, exactly such as the presence of jaundice of unknown origin, bleeding gums or multiple ecchymoses on the skin of the chest and back, a specific type of stripes (white, periodically changing color to reddish-blue) on thighs and axillary areas; hormonal disorders in the form of amenorrhea or dysmenorrhea in girls, as well as decreased intelligence and mental changes in the form of mood swings, or attacks of aggression, problems with school performance. Particular attention is paid to the role of an edema-ascites syndrome, in the absence of signs of portal hypertension, which is a pathognomonic sign of the onset of abdominal hepatolenticular degeneration, which is associated with early liver dysfunction.

Keywords: Wilson's disease; hepatolenticular degeneration; fulminant hepatitis; diagnosis; children

Механізми дії внутрішньоядерних мікроРНК. Частина 1. Вплив мікроРНК на транскрипцію

Резюме. У науковому огляді наведені механізми дії внутрішньоядерних мікроРНК, а саме вплив внутрішньоядерних мікроРНК на транскрипцію. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. Автори наводять відмінності між ядерними і цитоплазматичними функціями мікроРНК. Підкреслено, що регуляція транскрипції мікроРНК здійснюється переважно за рахунок формування гетерохроматину, а контроль над трансляцією виконується за допомогою різноманітних механізмів. Результатом дії мікроРНК здебільшого є зниження експресії гена. Однак у деяких випадках мікроРНК можуть посилювати активність експресії генів. Внутрішньоядерні мікроРНК здатні індукувати передтрансляційний сайленсинг білоккодуєчих генів, активувати транскрипцію, змінювати транскриптом нкРНК, брати участь у регуляції альтернативного сплайсингу. Показано, що мікроРНК-опосередкований транскрипційний сайленсинг індукований малими РНК в ядрі клітини, які сприяють метилюванню ДНК і спільно з протеїнами Argonaute беруть участь у модифікації хроматину. При мікроРНК-опосередкованому транскрипційному сайленсингу відбуваються рекрутинг ДНК-метилтрансфераз, формування РНК-індукованого транскрипційного сайленсингового комплексу, взаємодія мікроРНК із промоторасоційованими нкРНК і ДНК цільових генів, формування гетерохроматину. Авторами наведено, що формування гетерохроматину відбувається в кілька етапів: ініціація збірки, збірка і поширення гетерохроматину. Таким чином, мікроРНК можуть проявляти себе регуляторами різних процесів, та відмінності між функціями та ефектами дії мікроРНК залежать від їх розташування в ядрі чи в цитоплазмі клітини. МікроРНК в ядрі клітини здійснюють контроль над транскрипцією, у цитоплазмі — над трансляцією. Механізм дії внутрішньоядерних мікроРНК включає індукування передтрансляційного сайленсингу білоккодуєчих генів, активування транскрипції, змінювання транскриптому нкРНК, участь у регуляції альтернативного сплайсингу.

Ключові слова: мікроРНК; мікроРНК-опосередкований транскрипційний сайленсинг; транскрипція; гетерохроматин; протеїни Argonaute (AGO); огляд

Вступ

МікроРНК здебільшого діють як напрямні послідовності, які рекрутують рибонуклеопротейн (ribonucleoprotein — RNP) на комплементарну нуклеотидну мішень і утворюють комплекс із RNP — miRNP. МікроРНК діють подібно до інших РНК-компонентів miRNP, сприяючи забезпеченню впливу RNP на експресію конкретної мішені [18].

Відповідно до результатів профілювання вважають, що велика частина мікроРНК локалізується у внутріш-

ньоклітинному континуумі: як у ядрі, так і в цитоплазмі клітини. Ефекти дії мікроРНК залежать від контексту навколишнього середовища: в ядрі і цитоплазмі клітини мікроРНК проявляють себе регуляторами різних процесів [29]. Відмінності між ядерними і цитоплазматичними функціями мікроРНК наведені в табл. 1.

В ядрі мікроРНК здійснює контроль над транскрипцією, у цитоплазмі клітини — над трансляцією. Регуляція транскрипції мікроРНК здійснюється переважно за рахунок формування гетерохроматину, а

Таблиця 1. Функції ядерних і цитоплазматичних мікроРНК [15]

Характеристики	Ядерні мікроРНК	Цитоплазматичні мікроРНК
Рівень регуляторного впливу на експресію	Транскрипційний і посттранскрипційний рівень	Посттранскрипційний рівень
Мета	Некодуючі РНК, прімікроРНК, промотор, енхансер	мРНК
Механізм	РНК-РНК-гібридизація, РНК-ДНК-гібридизація, РНК-ДНК-триплекс	РНК-РНК гібридизація
Ефекти	Активація або сайленсинг	Сайленсинг

контроль над трансляцією виконується за допомогою різноманітних механізмів, які не є взаємовиключними процесами. Результатом дії мікроРНК здебільшого є зниження експресії гена. Однак у деяких випадках мікроРНК можуть посилювати активність експресії генів. Зв'язування мікроРНК із промоторасоційованими нкРНК (паРНК) і 5'-кінцем мРНК може посилити активність експресії таргетного гена [18].

Механізми дії внутрішньоядерних мікроРНК

МікроРНК, які розташовані внутрішньоядерно, здатні індукувати передтрансляційний сайленсинг білоккодуєчих генів, активувати транскрипцію, змінювати транскриптом нкРНК, брати участь у регуляції альтернативного сплайсингу (рис. 1).

Вплив мікроРНК на транскрипцію

МікроРНК в ядрі клітини можуть опосередковувати як транскрипційний сайленсинг (transcriptional gene silencing — TGS), так і активацію транскрипції генів (transcriptional gene activation — TGA), демонструючи свій вплив на передтрансляційну стадію.

1. МікроРНК-опосередкований транскрипційний сайленсинг

Уперше мікроРНК-опосередкований TGS в ядрі клітини був описаний Daniel H. Kim і співавторами у

2008 році [11] на прикладі транскрипційного сайленсингу, що індукований miR-320. Малі РНК в ядрі клітини можуть сприяти метилюванню ДНК і спільно з протеїнами АГО брати участь у модифікації хроматину, індукуючи транскрипційний сайленсинг генів.

Рекрутинг ДНК-метилтрансфераз

Метилювання 5-метилцитозину (5mC) ДНК є найбільш вивченим епігенетичним механізмом, що визначає активність транскрипції генів. Метилювання 5-го атома вуглецю цитозину здійснюють райтери ДНК — ДНК-метилтрансферази (DNA (cytosine-5-)-methyltransferase — DNMT), а видалення метильних груп із цитозину ДНК виконують спеціальні ферментні гумки — діоксигенази родини ТЕТ [5]. Ідентифіковані дві родини мікроРНК, які модулюють активність експресії генів DNMT. Родина miR-290 стимулює експресію гена DNMT, пригнічуючи синтез протеїну родини ретинобластоми Rbl2, який пригнічує активацію генів DNMT [3]. Навпаки, родина miR-29 прямо пригнічує активність транскриптів DNMT3A і DNMT3B [17].

РНК-індукований транскрипційний сайленсинговий комплекс

У ядрі клітини протеїни Ago формують РНК-індукований транскрипційний сайленсинговий комплекс (RNA-induced transcriptional silencing — RITS) [12, 23]. Комплекс RITS завантажується переважно малими РНК, що комплементарні центромерним повторам, і відіграє ключову роль в утворенні гетерохроматину в центромеру. Комплекс RITS складається з протеїну Ago1 (ймовірно і те, що в утворенні RITS може брати участь і Ago2), що розщеплює пасажирську нитку; гетерохроматин-асоційованого хромодоменого протеїну Chp1 (heterochromatin-associated chromodomain protein) і Tas3 (RITS complex subunit

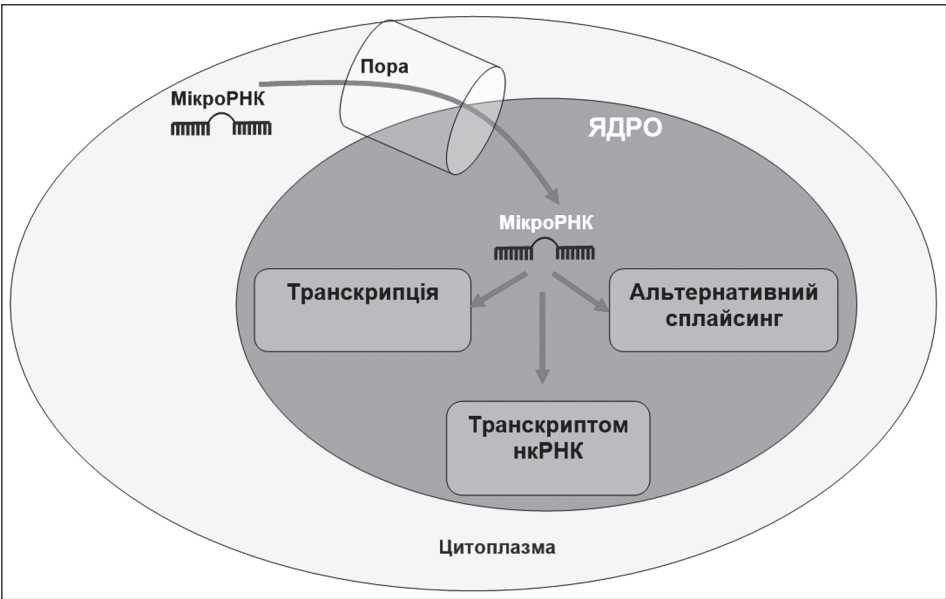


Рисунок 1. Дія внутрішньоядерних мікроРНК

3), що бере участь у метилюванні лізинового залишку 9-го гістона H3 (H3K9). Метилювання сайту H3K9 забезпечує його зв'язування з регулятором транскрипції Swi6, що являє собою структурний і функціональний гомолог гетерохроматину 1 (heterochromatin protein 1 — HP1) (рис. 2) [24, 27].

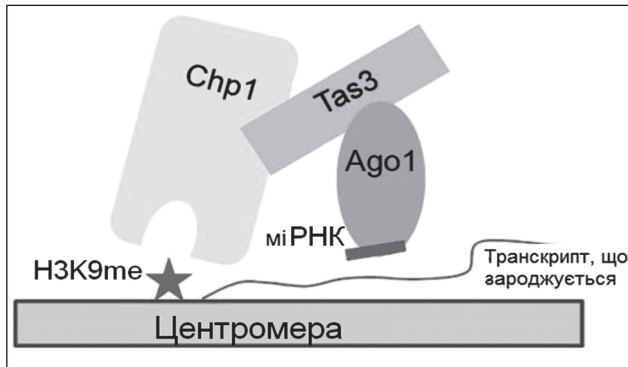


Рисунок 2. Будова комплексу RITS [6]

Комплекс RITS у поєднанні зі зрілою міРНК прицільно взаємодіє з паРНК. Малі РНК — міРНК є нкРНК, які структурно і функціонально подібні до мікроРНК. Однак на відміну від мікроРНК, які беруть участь у регуляції експресії декількох генів, міРНК зазвичай регулюють одну специфічну генну мішень [10, 12].

Взаємодії мікроРНК із промоторасоційованими нкРНК і ДНК цільових генів

Основними механізмами мікроРНК-опосередкованого сайленсингу транскрипції є взаємодія мікроРНК із паРНК і з нитками ДНК.

Сьогодні розглянуті принаймні три моделі взаємодій мікроРНК, що впливають на транскрипцію: модель РНК-РНК-взаємодії; гібридна модель взаємодії РНК із ДНК; триплексна модель взаємодії РНК із ДНК (рис. 3) [15].

Модель РНК-РНК-взаємодії

РНК-індукований транскрипційний сайленсинг (RITS) є механізмом транскрипційної міРНК-опосередкованої інтерференції, при якій мішенями міРНК, як правило, є паРНК. Промоторасоційовані нкРНК являють собою довгі нкРНК, що транскрибовані в смислового або в антисмислового напрямку відповідно до промоторів інших генів. Промоторасоційовані нкРНК можуть виступати як платформа для протеїнів, що беруть участь у регуляції експресії генів [20, 23]. Згідно з уявленнями про РНК-РНК-взаємодії, комплекс мікроРНК-Ago безпосередньо взаємодіє з некодуючими промоторасоційованими транскриптами, що зароджуються (як смисловими, так й антисмисловими), і служить як молекулярна платформа для рекрутингу епігенетичних гістонмодифікуючих факторів, зокрема комплексів, триметиліруючих сайтів H3K4 і H3K27 гістонових білків. Необхідно відзначити, що комплекс мікроРНК-Ago може сприяти збагаченню промоторної ділянки гена РНК-полімеразою РНКП II і сприяти транскрипції [15].

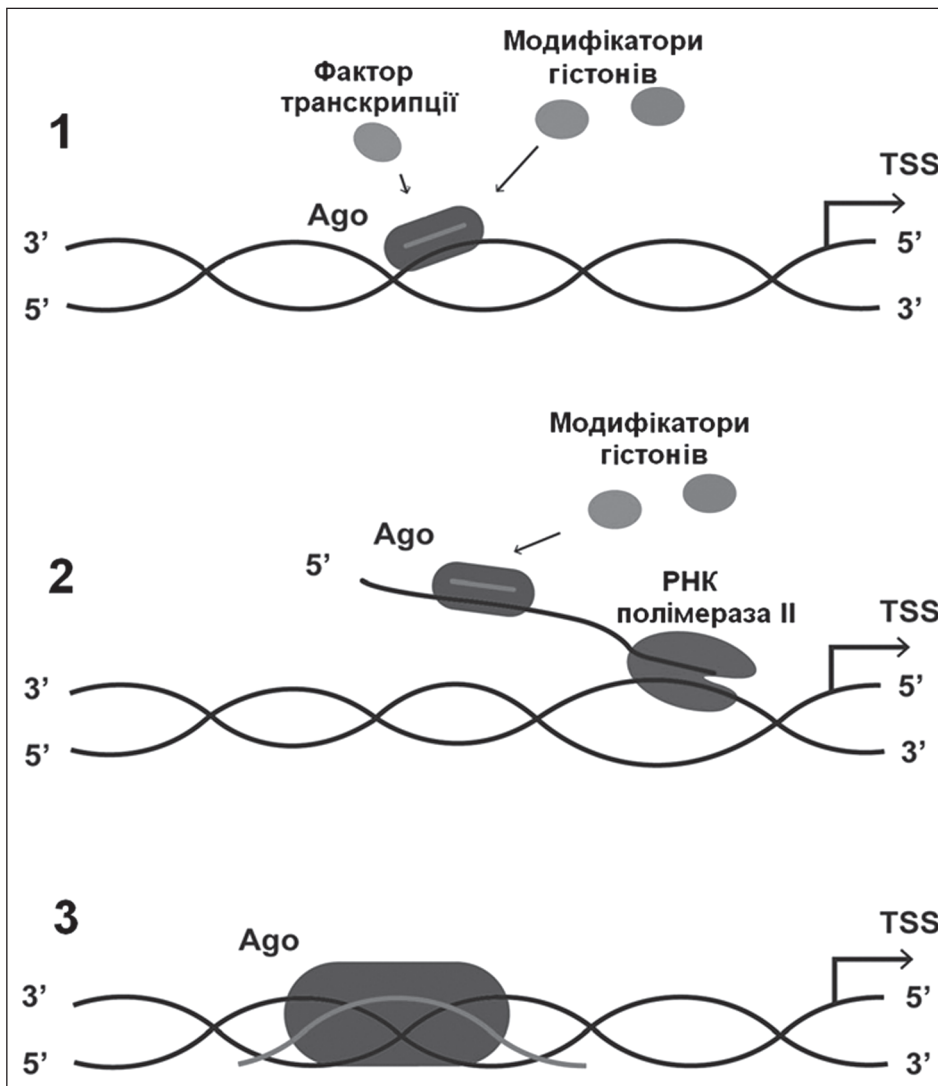


Рисунок 3. Моделі взаємодій мікроРНК із паРНК і ДНК [15]

Примітка: 1) модель РНК-РНК-взаємодії; 2) гібридна модель взаємодії РНК із ДНК; 3) триплексна модель взаємодії РНК із ДНК.

Гібридна модель взаємодії РНК із ДНК

Положення гібридної моделі РНК-ДНК-взаємодії постулюють, що комплекс мікроРНК-Ago безпосередньо пов'язується з однією з ниток ДНК, яка містить мотив ТАТА або сайти зв'язування факторів транскрипції. Після взаємодії комплексу мікроРНК-Ago з ДНК деякі фактори транскрипції і/або епігенетичні модифікатори рекрутуються на промоторних ділянках, обумовлюючи залучення РНКП II із формуванням комплексу попередньої ініціалізації транскрипції (transcription preinitiation complex — PIC) і/або індукуючи епігенетичні модифікації [15, 19].

Триплексна модель взаємодії РНК із ДНК

Згідно з положеннями триплексної моделі РНК-ДНК-взаємодії, багаті пурином або піримідином (>75 %) мікроРНК утворюють потрібні спіральні структури з багатою пурином дуплексною ДНК, змінюючи топографію хроматину, що стає або більш доступною, або недоступною для різних факторів транскрипції [15, 26].

Формування гетерохроматину

Комплекс RITS, що рекрутований на ДНК, індукуює формування гетерохроматину, що призводить до зміни активності транскрипції гена. Характеристика еухроматину і гетерохроматину наведена на рис. 4.

RNAi є консервативним механізмом сайленсингу, при якому дволанцюжкова РНК індукуює специфічне

інгібування генерації гомологічних послідовностей. У дріжджах *Schizosaccharomyces pombe* збірка центромерного гетерохроматину є RNAi-залежним процесом. Продемонстровано, що транскрипти, які зароджуються, є платформою, на яку рекрутується комплекс RITS і комплекс РНК-залежної РНК-полімерази (RNA-dependent RNA polymerase — RdRP) — RDRC (RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) complex). Функціонування комплексу RDRC призводить до утворення дцРНК, які піддаються процесингу рибонуклеазою Dicer із формуванням міРНК, які зв'язуються з протеїном Ago1. Після розщеплення пасажирської нитки напрямна нитка міРНК націлює комплекс RITS на гомологічні центромерні транскрипти. Таким чином, нкРНК, що транскрибуються з перичентромерних повторюваних послідовностей, процесують у вторинні міРНК, які направляють ефекторний комплекс RITS до гомологічних транскриптів, які зароджуються (рис. 5) [9, 27].

Комплекс RITS привертає H3K9-гістонметилтрансферазу Clr4, і навпаки, метилювання сайту H3K9 рекрутує комплекс RITS до хроматину за рахунок зв'язування хромодоменового протеїну Chp1. Вважають, що RNAi є достатнім фактором для ініціації збірки гетерохроматину [13].

Формування гетерохроматину відбувається в кількох етапів: ініціація збірки, збірка і поширення гетерохроматину. Ініціювання збірки гетерохроматину є процесом встановлення *de novo* гетерохроматину. Після

цього відбувається збірка гетерохроматину, що являє собою процес, за допомогою якого утворюється стійкий гетерохроматин на місці ініціації. У подальшому відбувається поширення структури гетерохроматину в ділянку еухроматину. Для формування гетерохроматину необхідне здійснення транскрипції [1, 8].

Ідентифіковані два основних механізми, за допомогою яких комплекс RITS сприяє збірці гетерохроматину: 1) деградація транскриптів, які зароджуються, протеїном Ago1; 2) рекрутування модифікаторів хроматину [6].

Деградація транскриптів, які зароджуються, протеїном Ago1

Протеїн Ago1 за рахунок своєї ендонуклеазної активності розщеплює транскрипти, які зароджуються, і в даних умовах модифікатори хроматину, які беруть

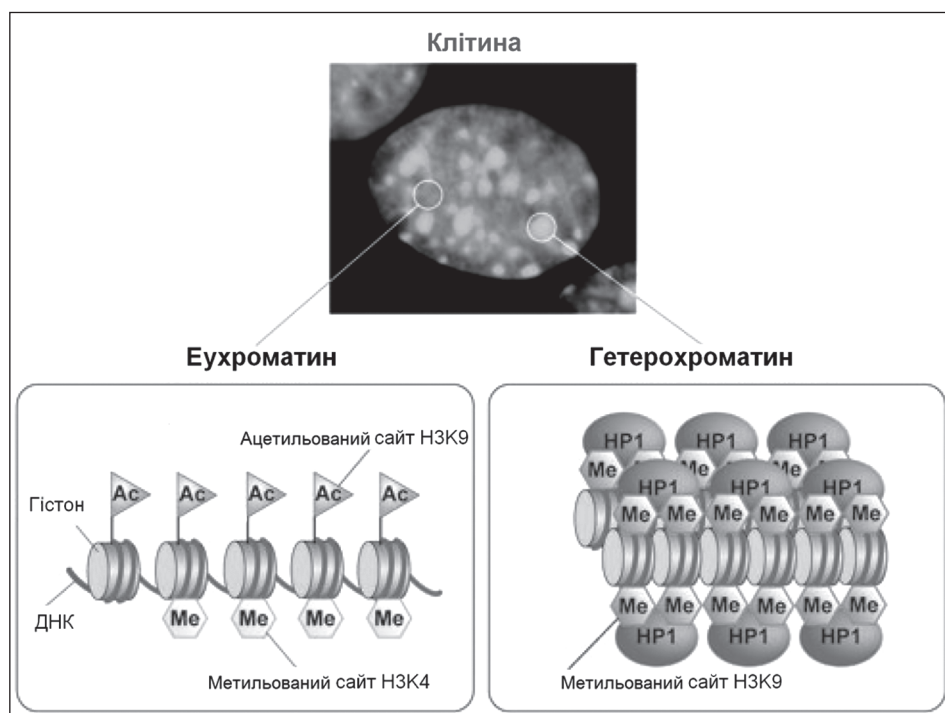


Рисунок 4. Еухроматин і гетерохроматин [7]

Примітка: активні білоккодуєчі гени, як правило, розташовані в еухроматині, що характеризується такими епігенетичними маркерами, як ацетилюваний (Ac) лізинний залишок 9-го гістону H3 (H3K9) і метильований (Me) лізинний залишок 4-го гістону H3 4 (H3K4). Гетерохроматин, в якому розташовуються переважно мовчазні гени, має більш компакту структуру, ніж еухроматин. Гетерохроматин характеризується наявністю метильованого сайту H3K9, що розпізнається гетерохроматиновим протеїном 1.

участь у складанні гетерохроматину, не можуть: 1) бути рекрутовані на критичні мішені або 2) здійснювати метилювання або убіквітинілювання. Таким чином, транскрипційний сайленсінг є досить ефективним механізмом пригнічення транскрипції в умовах відсутності модифікаторів хроматину [6].

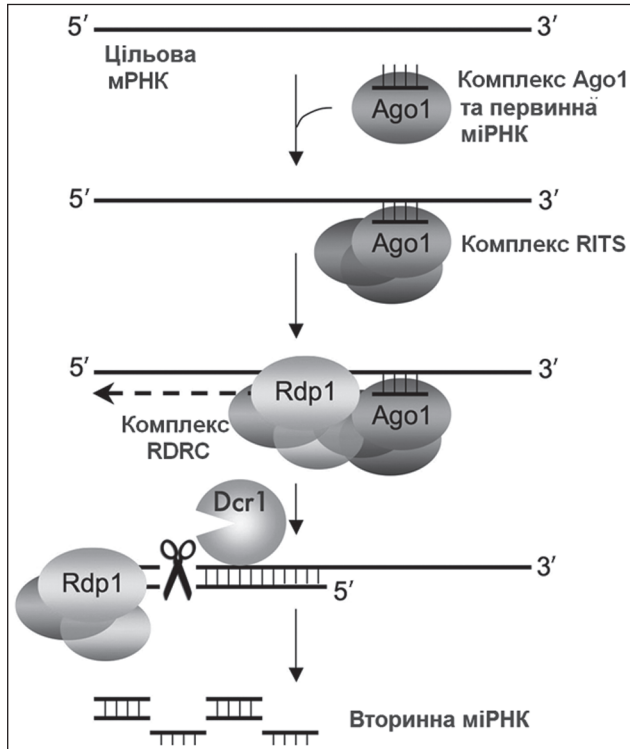


Рисунок 5. Продукція вторинних міРНК [13]

Примітка: протеїн Ago1, навантажений первинною міРНК, цілеспрямований на центромерний хроматин і взаємодіє з транскриптом, що зароджується. Після того як комплекс RITS, що містить Ago1, провзаємодіє з РНК-мішенню, він рекрутує РНК-залежну РНК-полімеразу Rdp1 як частину комплексу RDRC. РНК-полімераза Rdp1 генерує праймернезалежні дцРНК, які під впливом рибонуклеази Dicer перетворюються у вторинні міРНК.

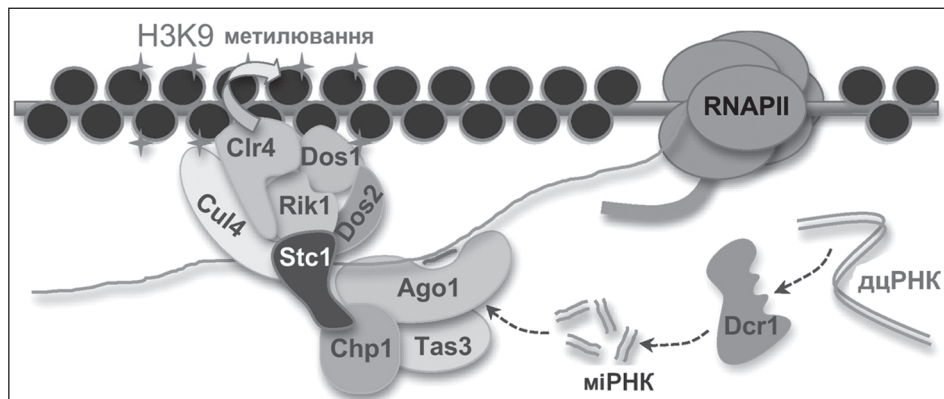


Рисунок 6. МіРНК-опосередковане формування гетерохроматину [2]

Примітка: Dicer-згенеровані міРНК асоціюються з протеїном Ago1 і направляють комплекс RITS на гомологічні транскрипти, які зароджуються. Після рекрутингу комплексу RITS на дані транскрипти він взаємодіє з доменом LIM протеїну Stc1, що, зі свого боку, взаємодіє з протеїном Rik1, що привертає комплекс CLRC. Метилтрансфераза Clr4 комплексу CLRC метилює сайт H3K9, обумовлюючи формування гетерохроматину.

Рекрутування модифікаторів хроматину

Рекрутинг протеїнів полікомб-групи (Polycomb Group — PcG), збільшення кількості маркерів H3K27me3, зниження кількості маркерів H3K4me3 і метилювання ДНК часто спостерігаються в регіонах, що контролюються мікроРНК. Мішень-спрямована паРНК являє собою платформу збірки протеїнового репресивного комплексу, що складається з елементів комплексу RISC (AGO і DICER1), представників PcG (YY1, EZH2 і SUZ12) і модифікаторів хроматину. Завдяки мікроРНК сформований репресивний комплекс знаходиться в безпосередній близькості від ділянки промотора цільового гена, і опосередковане ним модифікування хроматину і/або метилювання ДНК пригнічують транскрипцію [4].

Комплекс RITS, зв'язавшись із цільовим геном, обумовлює рекрутування хроматинмодифікуючого комплексу CLRC (Clr4-Rik1-Cul4 histone methyltransferase complex). Продemonстровано, що як посередник для рекрутингу комплексу CLRC може служити протеїн Rik1. Цікавим є те, що протеїн Rik1 через протеїн Stc1 взаємодіє з компонентом Chp1 комплексу RITS. Метилтрансфераза Clr4 комплексу CLRC, метилюючи сайт H3K9 в центромерному хроматині, забезпечує додаткову високоафінну точку зв'язування хромодоменого протеїну Chp1 комплексу RITS із сайтом H3K9me2. Стабільна асоціація комплексу RITS із сайтом H3K9me2 визначає збірку гетерохроматину (рис. 6) [6, 14, 25].

2. МікроРНК-опосередкована активація транскрипції генів

Однією з перших мікроРНК, у якій була встановлена здатність активувати транскрипцію гена, була людська miR-373. F. Robert Place і співавтори [21] виявили сайт зв'язування miR-373 на паРНК гена Е-кадгеринів і гена протеїну C2, що містить домен холодно шоку (cold shock domain containing protein C2 — CSDC2). Трансфекція miR-373 та її попередника pre-miR-373 у PC-3 клітини ракової пухлини простати людини супроводжується індукцією експресії Е-кадгеринів. Автори вважають, що мікроРНК, які зв'язуються з паРНК, мають здатність індукувати експресію генів. Сканування проксимальних ділянок промоторів геному людини показало, що мікроРНК-комплементарні послідовності на паРНК так само значно поширені, як і мікроРНК-комплементарні послідовності на 3'UTR ділянці мРНК. Деякі мікроРНК-комплементарні послідовності в промоторних ділянках мають надзвичайно високу комплементарність [28].

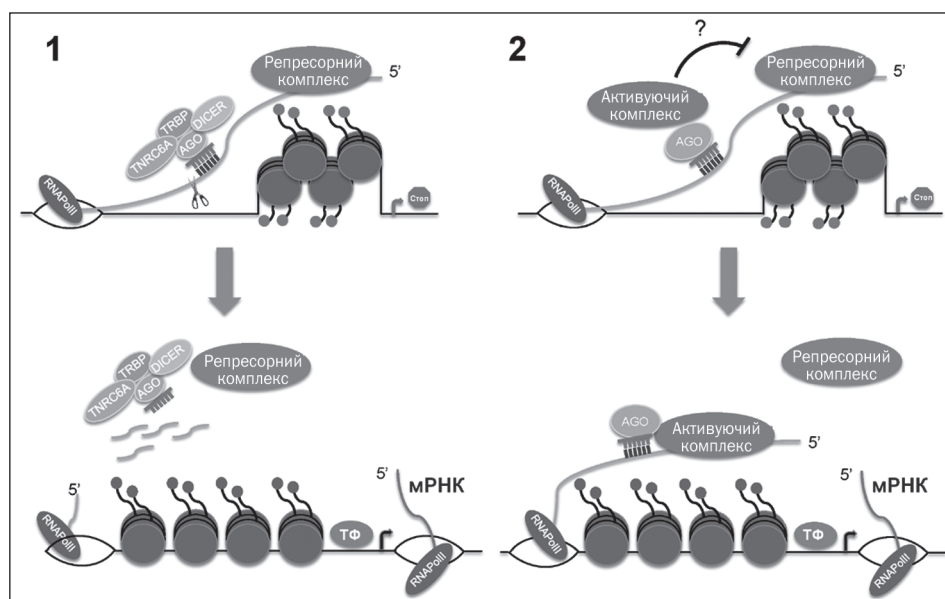


Рисунок 7. Механізми мікроРНК-опосередкованої TGA [4]

Примітки: 1) антисмислові транскрипти у вигляді довгих некодуєчих РНК або пов'язаних із промотором РНК можуть пригнічувати експресію гена за рахунок рекрутування комплексу, що репресує транскрипцію. МікроРНК, які взаємодіють із комплементарною послідовністю антисмислових транскриптів, рекрутують ядерний комплекс RISC та індуюють деградацію антисмислового транскрипту довгих нкРНК або паРНК, обумовлюючи вивільнення репресивного комплексу і розкріпачення транскрипції; 2) комплекс miRISC рекрутує активатори транскрипції, які індуюють транскрипцію; TRBP (trans-activation response RNA-binding protein) — РНК-зв'язуючий протеїн трансактивної відповіді; ТФ — транскрипційний фактор.

Однак тільки кілька мікроРНК мають 100% комплементарність з паРНК. Шість з даних мікроРНК (miR-611, miR-191, miR-484, miR-320a, miR-34b і let-7i) безпосередньо транскрибуються з промоторної ділянки білоккодуєчих генів. Установлено, що мікроРНК miR-574-5p і miR-548c-5p мають повне право комплементарності з паРНК декількох генів. Дані мікроРНК транскрибуються з повторюваних послідовностей в геномі і мають повне право комплементарності з аналогічними послідовностями, що повторюються, виявленими в промоторах численних генів [22].

Процес мікроРНК-опосередкованої TGA супроводжується рекрутингом протеїнів AGO (в основному AGO2), збагаченням РНКП II промоторних ділянок регульованих генів і модифікацією хроматину, зокрема збільшенням кількості маркерів транскрипційної активності — H3K4me3. Сьогодні запропоновані дві гіпотези, що пояснюють механізм мікроРНК-опосередкованої TGA. Так, вважають, що в основі мікроРНК-опосередкованої TGA лежить взаємодія мікроРНК з антисмисловим транскриптом. З огляду на те, що геном людини транскрибується як в смислово-му, так і в антисмисловому напрямку, двонаправлена транскрипція супроводжується генерацією некодуєчих антисмислових транскриптів (в основному довгих нкРНК), що перекривають смислові промотори. Дані некодуєчі антисмислові транскрипти пригнічують транскрипцію сусідніх генів, викликаючи рекруту-

вання репресивних комплексів на промотори цільових генів. Розпізнавання мікроРНК-послідовності в некодуєчому транскрипті промотора сприяє рекрутингу ядерного RISC і деградації некодуєчого антисмислового транскрипту, що пригнічує транскрипцію. Альтернативним механізмом мікроРНК-опосередкованої TGA є особливістю молекулярного місця рекрутингу комплексу miRISC. Показано, що послідовність seed-ділянки мікроРНК може рекрутувати на елементарних послідовностях в 5'-промоторній ділянці UTR мРНК. У цьому разі навіть мінімальний комплекс miRISC (AGO-miR) може в подальшому залучати в ділянку промотора гена активуючі модифікатори хроматину, які здатні збільшувати активність транскрипції гена (рис. 7) [4].

Зокрема, показано, що мікроРНК miR-589 сприяє рекрутуванню протеїнів AGO2 і TNRC6 поблизу промотора гена простагландинендопероксидсинтази-2/циклооксигенази-2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2 — PTGS2). Реконіція паРНК комплексом мікроРНК-AGO2-TNRC6 ініціює рекрутинг таких факторів, як WDR5, що призводить до активації експресії гена PTGS2 [16].

Висновки

Таким чином, мікроРНК можуть проявляти себе регуляторами різних процесів, та відмінності між функціями та ефектами дії мікроРНК залежать від їх розташування в ядрі чи цитоплазмі клітини. МікроРНК в ядрі клітини здійснюють контроль над транскрипцією, в цитоплазмі — над трансляцією. Механізм дії внутрішньоядерних мікроРНК включає індукування передтрансляційного сайленсингу білоккодуєчих генів, активування транскрипції, змінювання транскриптому нкРНК, участь у регуляції альтернативного сплайсингу.

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

Список літератури

1. Allshire R.C., Madhani H.D. Ten principles of heterochromatin formation and function. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018 Apr. 19(4). 229-244. doi: 10.1038/nrm.2017.119.

2. Bayne E.H., White S.A., Kagansky A. et al. *Stc1: a critical link between RNAi and chromatin modification required for heterochromatin integrity.* *Cell.* 2010, Mar 5. 140(5). 666-77. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.038.
3. Benetti R., Gonzalo S., Jaco I. et al. *A mammalian microRNA cluster controls DNA methylation and telomere recombination via Rbl2-dependent regulation of DNA methyltransferases.* *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2008 Mar. 15(3). 268-79. doi: 10.1038/nsmb.1399.
4. Catalanotto C., Cogoni C., Zardo G. *MicroRNA in Control of Gene Expression: An Overview of Nuclear Functions.* *Int. J. Mol. Sci.* 2016, Oct 13. 17(10). pii: E1712.
5. Cheng X., Blumenthal R.M. *Mammalian DNA methyltransferases: a structural perspective.* *Structure.* 2008 Mar. 16(3). 341-50. doi: 10.1016/j.str.2008.01.004.
6. Creamer K.M., Partridge J.F. *RITS-connecting transcription, RNA interference, and heterochromatin assembly in fission yeast.* *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2011 Sep-Oct. 2(5). 632-46. doi: 10.1002/wrna.80.
7. Goto D.B., Nakayama J. *RNA and epigenetic silencing: insight from fission yeast.* *Dev. Growth Differ.* 2012 Jan. 54(1). 129-41. doi: 10.1111/j.1440-169X.2011.01310.x.
8. Grewal S.I., Jia S. *Heterochromatin revisited.* *Nat. Rev. Genet.* 2007 Jan. 8(1). 35-46. Doi: 10.1038/nrg2008.
9. Holoch D., Moazed D. *Small-RNA loading licenses Argonaute for assembly into a transcriptional silencing complex.* *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2015 Apr. 22(4). 328-35. doi: 10.1038/nsmb.2979.
10. Khan A.W. *Nuclear functions of microRNAs relevant to the cardiovascular system.* *Translational Research.* 2021. 230. 151-163. doi:10.1016/j.trsl.2020.11.004.
11. Kim D.H., Saetrom P., Snøve O. Jr, Rossi J.J. *MicroRNA-directed transcriptional gene silencing in mammalian cells.* *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2008, Oct 21. 105(42). 16230-5. doi: 10.1073/pnas.0808830105.
12. King V.M., Borchert G.M. *MicroRNA Expression: Protein Participants in MicroRNA Regulation.* *Methods Mol. Biol.* 2017. 1617. 27-37. doi: 10.1007/978-1-4939-7046-9_2.
13. Lejeune E., Bayne E.H., Allshire R.C. *On the connection between RNAi and heterochromatin at centromeres.* *Cold Spring Harb. Symp. Quant Biol.* 2010. 75. 275-83. doi: 10.1101/sqb.2010.75.024.
14. Li F., Martienssen R., Cande W.Z. *Coordination of DNA replication and histone modification by the Rik1-Dos2 complex.* *Nature.* 2011, Jul 3. 475(7355). 244-8. doi: 10.1038/nature10161.
15. Liu H., Lei C., He Q. et al. *Nuclear functions of mammalian MicroRNAs in gene regulation, immunity and cancer.* *Mol. Cancer.* 2018, Feb 22. 17(1). 64. doi: 10.1186/s12943-018-0765-5.
16. Matsui M., Chu Y., Zhang H. et al. *Promoter RNA links transcriptional regulation of inflammatory pathway genes.* *Nucleic Acids Res.* 2013 Dec. 41(22). 10086-109. doi: 10.1093/nar/gkt777.
17. Mazzocchi L., Robaina M.C., Apa A.G. et al. *MiR-29 silencing modulates the expression of target genes related to proliferation, apoptosis and methylation in Burkitt lymphoma cells.* *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2018 Mar. 144(3). 483-497. doi: 10.1007/s00432-017-2575-3.
18. Mohr A.M., Mott J.L. *Overview of microRNA biology.* *Semin. Liver Dis.* 2015 Feb. 35(1). 3-11. doi: 10.1055/s-0034-1397344.
19. Nakama M., Kawakami K., Kajitani T. et al. *DNA-RNA hybrid formation mediates RNAi-directed heterochromatin formation.* *Genes. Cells.* 2012 Mar. 17(3). 218-33. doi: 10.1111/j.1365-2443.2012.01583.x.
20. Napoli S. *Targeting Promoter-Associated RNAs by siRNAs.* *Methods Mol. Biol.* 2017. 1543. 209-219. doi: 10.1007/978-1-4939-6716-2_11.
21. Place R.F., Li L.C., Pookot D. et al. *MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences.* *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2008, Feb 5. 105(5). 1608-13. doi: 10.1073/pnas.0707594105.
22. Portnoy V., Huang V., Place R.F., Li L.C. *Small RNA and transcriptional upregulation.* *Wiley Interdiscip Rev. RNA.* 2011 Sep-Oct. 2(5). 748-60. doi: 10.1002/wrna.90.
23. Sadakierska-Chudy A. *MicroRNAs: Diverse Mechanisms of Action and Their Potential Applications as Cancer Epi-Therapeutics.* *Biomolecules.* 2020. 10(9). 1285. https://doi.org/10.3390/biom10091285.
24. Schalch T., Job G., Shanker S. et al. *The Chp1-Tas3 core is a multifunctional platform critical for gene silencing by RITS.* *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2011, Nov 13. 18(12). 1351-7. doi: 10.1038/nsmb.2151.
25. Shanker S., Job G., George O.L. et al. *Continuous requirement for the Ctr4 complex but not RNAi for centromeric heterochromatin assembly in fission yeast harboring a disrupted RITS complex.* *PLoS Genet.* 2010, Oct 28. 6(10). e1001174. doi: 10.1371/journal.pgen.1001174.
26. Toscano-Garibay J.D., Aquino-Jarquín G. *Transcriptional regulation mechanism mediated by miRNA-DNA • DNA triplex structure stabilized by Argonaute.* *Biochim. Biophys. Acta.* 2014 Nov. 1839(11). 1079-83. doi: 10.1016/j.bbagr.2014.07.016.
27. Verdel A., Jia S., Gerber S. et al. *RNAi-mediated targeting of heterochromatin by the RITS complex.* *Science.* 2004, Jan 30. 303(5658). 672-6. Doi: 10.1126/science.1093686.
28. Younger S.T., Pertsemidis A., Corey D.R. *Predicting potential miRNA target sites within gene promoters.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, Jul 15. 19(14):3791-4. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.04.032.
29. Yu C.Y., Kuo H.C. *The emerging roles and functions of circular RNAs and their generation.* *J. Biomed. Sci.* 2019. 26(1). 29. doi: 10.1186/s12929-019-0523-z.

Отримано/Received 02.11.2021

Рецензовано/Revised 12.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 19.11.2021 ■

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>.
O.O. Rusakova, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, 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.

A.E. Abaturov, V.L. Babych, O.O. Rusakova
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Mechanisms of action of intranuclear microRNAs. Part 1. Influence of microRNA on transcription

Abstract. The scientific review presents the mechanisms of action of intranuclear miRNAs, namely the influence of intranuclear miRNAs on transcription. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka databases. The authors cite differences between nuclear and cytoplasmic functions of miRNAs. It is emphasized that the regulation of miRNA transcription is carried out mainly due to the formation of heterochromatin, and the control of translation is performed by various mechanisms. The result of microRNA action in most cases is a decrease in gene expression. However, in some cases, miRNAs can enhance gene expression activity. Intranuclear miRNAs are able to induce pretranslational silencing of protein-encoding genes, activate transcription, alter ncRNA transcriptome, and participate in the regulation of alternative splicing. It is shown that microRNA-mediated transcriptional silencing is induced by small RNAs in the cell nucleus, which promote DNA methylation and together with Argonaute proteins are involved in

chromatin modification. In microRNA-mediated transcriptional silencing, DNA methyltransferases are recruited, RNA-induced transcriptional silencing complex is formed, microRNA interacts with promoter-associated ncRNAs and DNA of target genes, and heterochromatin is formed. The authors state that the formation of heterochromatin occurs in several stages: the initiation of assembly, assembly and distribution of heterochromatin. Thus, miRNAs can act as regulators of various processes and differences between the functions and effects of miRNAs depend on their location in the nucleus or cytoplasm of the cell. MicroRNAs in the cell nucleus control transcription, in the cytoplasm — translation. The mechanism of action of intranuclear miRNAs includes induction of pretranslational silencing of protein-encoding genes, activation of transcription, alteration of ncRNA transcriptomes, participation in the regulation of alternative splicing.

Keywords: microRNA; miRNA; miR; microRNA-mediated transcriptional silencing; transcription; heterochromatin; Argonaute proteins; 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 A4 (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 (голове 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 (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисунків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом із статтею, яка подається до публікації.

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

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПISУ

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 вдаючись 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 україномовному варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновки» — і 4 рубрики в англійському: «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, PИНЦ 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 впливати 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. Вказувати 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. По-

винна 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 записування і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою програми Advego plagiatus або інших сервісів. 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 (67) 325-10-26.

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

НЕМЕДИЧНА ЛІТЕРАТУРА		
ПО2278	Особенности переходного возраста. Книга для родителей в двух томах. Т. 1 / Берсенева В. — 152 с.	200,00
ПО2279	Особенности переходного возраста. Книга для родителей в двух томах. Т. 2 / Берсенева В. — 183 с.	200,00
ПЕДІАТРІЯ		
ПО2001	Питание здорового и больного ребенка первого года жизни / Е.И. Юлиш. — 130 с.	180,00
ПО2003	Осторожно: родители! или Руководство по партнерской дисциплине ребенка. Книга вторая / Д. Рассказов. — 184 с.	70,00
ПО2007	Хламидиоз у детей / Юлиш Е.И., Волосовец А.П., Абатуров А.Е. — 192 с.	60,00
ПО2012	Осторожно: дети! или Руководство по партнерской дисциплине ребенка. Книга первая. — 3-е изд. / Д. Рассказов. — 288 с.	280,00
ПО2016	Уход за здоровым и больным ребенком / Под ред. В.В. Юрьева, Н.Н. Воронович.	220,00
ПО2017	Психопатология детского возраста (3-е изд.) / Д.Н. Исаев.	185,00
ПО2022	Сон и дыхание детей раннего возраста. — 392 с.	88,00
ПО2033	Родителям о болях в животе у детей.	50,00
ПО2034	Родителям об отравлениях у детей.	50,00
ПО2035	Амбулаторно-поликлиническая педиатрия. Гриф УМО. — 464 с.	209,00
ПО2039	Педиатрия по Нельсону: в 5 т. — Т. 3 / Р.Э. Берман. — 1184 с.	809,00
ПО2048	Болезнь Крона у детей / Л.Н. Мазанкова.	64,00
ПО2055	Кандидоз новорожденных и детей первых месяцев жизни / Г.А. Самсыгина. — 112 с.	70,00
ПО2064	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
ПО2065	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
ПО2066	Поликлиническая педиатрия: учебник (2-е изд., перераб. и доп.). Гриф УМО / Под ред. А.С. Калмыковой. — 720 с.	624,00
ПО2067	Пропедевтика детских болезней: учебник (книга + CD-диск). Гриф УМО / Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой. — 464 с.	420,00
ПО2094	Уроки домашнего логопеда: мама учит говорить / Л. Протопович. — 224 с.	51,00
ПО2101	Педиатрия: доклиническая практика / Н.В. Ежова.	61,00
ПО2102	Практическое руководство по детским болезням. Том 1 / Под ред. В.Ф. Коколиной.	70,00
ПО2103	Теплообмен и терморегуляция в практике педиатра / И.П. Брызгунов. — 128 с.	50,00
ПО2107	Запалення нирок і сечового міхура в дітей раннього віку / Д.А. Сеймівський. — 60 с.	50,00
ПО2109	Природжені аномалії сечової системи у дітей. Посібник для лікарів / За ред. М.М. Касараби, Д.Д. Іванова, О.О. Добрик. — 416 с.	150,00
ПО2114	Ревматоидный артрит у детей. Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики и лечения / Под редакцией Е.М. Лукьяновой, Л.И. Омельченко. — 176 с.	50,00
ПО2115	Антигомотоксическая терапия распространенных заболеваний у детей (справочное пособие для врачей). Часть 1 / Под редакцией С.П. Кривоустова, Б.К. Шамугия. — 144 с.	64,00

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА НАШОМУ САЙТІ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

ПО2116	Антигомотоксическая терапия распространенных заболеваний у детей (справочное пособие для врачей). Часть 2 / Под редакцией С.П. Кривокусова, Б.К. Шамугия. — 248 с.	64,00
ПО2118	Основы нефрологии детского возраста / А.Ф. Возианов, В.Г. Майданник и др. — 352 с.	75,00
ПО2120	Клінічні протоколи надання медичної допомоги дітям із гіперкінетичними розладами та розладами загального розвитку. — 52 с.	50,00
ПО2123	Конспект педиатра. Часть 1: Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, нарушения моторной функции ЖКТ у детей / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.	50,00
ПО2124	Конспект педиатра. Часть 2: Острые и неотложные состояния в детской кардиологии / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 112 с.	50,00
ПО2125	Конспект педиатра. Часть 3: Бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма у детей / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.	50,00
ПО2126	Конспект педиатра. Часть 4: Инфекции у детей (врожденный сифилис, гнойные менингиты, цитомегаловирусная инфекция) / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 96 с.	50,00
ПО2127	Конспект педиатра. Часть 5: Вопросы детской хирургии, интенсивной терапии и реанимации / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 96 с.	50,00
ПО2128	Конспект педиатра. Часть 6: Рациональная антибиотикотерапия болезней органов дыхания у детей / А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.	50,00
ПО2129	Диагностика и лечение неотложных состояний у детей: Учебное пособие (2-е изд., доп.) / А.П. Волосовец, Н.В. Нагорная, С.П. Кривокусов и др. — 160 с.	60,00
ПО2130	Конспект педиатра. Часть 7: Неонатология / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 48 с.	50,00
ПО2131	Пропедевтика педиатрии. Модуль 1: Учебное пособие для студентов 3-го курса лечебных факультетов / Е.И. Юлиш, Б.И. Кривушев, И.В. Балычевцева. — 240 с.	70,00
ПО2137	Гигиена детей и подростков: учебник / Кучма В.Р. — 480 с.	351,00
ПО2138	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
ПО2141	Инфекционные болезни у детей: учебник / Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. — 688 с.	647,00
ПО2143	Справочник врача-педиатра (книга + CD-диск) / Картелишев А.В., Коколина В.Ф., Суворова К.Н. — 688 с.	419,00
ПО2145	Домашний логопед. Практическое пособие + видеофильм на DVD / Д.В. Кожевникова, П.В. Кожевников. — 256 с.	132,00
ПО2147	Пропедевтика детских болезней с уходом за детьми (5-е изд., доп.) / Т.В. Капитан. — 656 с.	500,00
ПО2149	Карманный справочник участкового педиатра / Под ред. В.А. Доскина. — 352 с.	236,00
ПО2170	Конспект педиатра. Часть 8: Неотложные состояния / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 112 с.	50,00
ПО2173	Педиатрия: национальное руководство. В 2 томах. Том 1 / Под ред. А.А. Баранова. — 1024 с.	825,00
ПО2174	Педиатрия: национальное руководство. В 2 томах. Том 2 / Под ред. А.А. Баранова. — 1024 с.	825,00
ПО2181	Детская неврология / Бадалян Л.О. — 608 с.	594,00
ПО2191	Руководство по детской ревматологии (книга + CD-диск) / Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. — 720 с.	1111,00
ПО2209	Болезни органов пищеварения у детей при хеликобактериозе / Щербakov П.Л., Корсунский А.А., Исаков В.А.	161,00
ПО2212	Инфекция <i>Helikobakter pylori</i> у детей: руководство / Кориненко Е.А. — 272 с.	186,00
ПО2213	Хирургия живота и промежности у детей. Атлас / Под ред. А.В. Гераськина, А.Н. Смирнова. — 508 с.	1337,00

П02217	Диспластический коксартроз у детей и подростков (клиника, патогенез, хирургическое лечение) / М.М. Камоско, А.Г. Баиндурашвили. — 200 с.	120,00
П02226	Propaedeutics of children's diseases and nursing of the child / T.Kapitan. — 808 с.	760,00
П02231	Методы арт-терапевтической помощи детям и подросткам: отечественный и зарубежный опыт / Копытин А.И. — 286 с.	208,00
П02232	Инфекционные болезни у детей в амбулаторной практике врача / Крамарев С.А. — 278 с.	108,00
П02233	Детская оториноларингология: учебник (2-е изд., перераб. и доп.) / Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. — 576 с.	558,00
П02234	Основы клинической диагностики в педиатрии: учебное пособие / Артамонов Р.Г. — 128 с.	180,00
П02239	Ребенок и уход за ним + DVD / Сидоров С. — 160 с.	98,00
П02240	Родителям о детском здоровье. Доврачебная помощь. Болезни детей. Как распознать и что делать? / С. Сидоров. — 544 с.	50,00
П02242	Внутрішньоутробні інфекції. Епідеміологія, клініка, діагностика та сучасні принципи терапії у вагітних жінок та дітей / Ю.П. Ткаченко, Г.О. Леженко и др. — 144 с.	100,00
П02247	Детская психиатрия: Учебник для мед. вузов IV ур. аккред. Утверждено МОН и МЗ / Кожина Г.М., Мишиев В.Д., Коростий В.И. и др. — 416 с.	168,00
П02248	Дитяча імунологія: Підручник для мед. ВНЗ IV рів. акред. Затверджено МОН і МОЗ / За ред. Л.І. Чернишової, А.П. Волохи. — 720 с.	400,00
П02249	Неотложные состояния у детей. Диагностика и рекомендации по неотложной помощи на различных этапах: Справочник 2013 / А.П. Волосовец, Н.В. Нагорная. — 184 с.	180,00
П02253	Лимфаденопатии при инфекционных заболеваниях у детей / И.В. Богадельников, Фазел Хамид. — 224 с.	84,00
П02254	Гипобаротерапия при аллергопатологии у детей / Воляник М. — 96 с.	86,00
П02256	Патогенетические основы диагностики и лечения острых респираторных заболеваний у детей / К.К.Макаренко. — 144 с.	100,00
П02257	Рациональная терапия заболеваний верхних дыхательных путей у детей при ОРВИ. Методические рекомендации / М.В.Муратова. — 24 с.	50,00
П02261	Антивирусные препараты в практике педиатра: справочник / Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. — 340 с.	336,00
П02264	Основы формирования здоровья детей: учебник (книга + CD-диск) / Р. Р. Кильдиярова, В. И. Макарова, Ю. Ф. Лобанов. — 328 с.	546,00
П02267	Захворювання органів дихання у дітей. Невідкладні стани в дитячій пульмонології. Навчальний посібник / Ю.В.Марушко. — 212 с.	100,00
П02268	Невідкладна педіатрія: навчальний посібник / Ю.В.Марушко. — 316 с.	120,00
П02269	Маніпуляції в педіатрії (показання та техніка виконання): навчальний посібник / Ю.В. Марушко. — 132 с.	60,00
П02270	Клінічне обстеження та семіотика уражень органів і систем у дітей: навчальний посібник / Ю.В. Мурашко. — 204 с.	70,00
П02271	Клінічна ревматологія дитячого віку (клінічні рекомендації). Навчальний посібник / В.В. Бережний. — 270 с.	100,00
П02276	Респираторные заболевания у часто болеющих детей. Настольный справочник врача / Романцов М.Г. — 160 с.	224,00
П02280	Стеатоз підшлункової залози у дітей / Степанов Ю.М., Лукьяненко О.Ю. — 112 с.	300,00
ТЕРАПІЯ, СІМЕЙНА МЕДИЦИНА		
Т01287	Актуальні питання гінекології у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шеке-ра О.Г., Горбунова О.В. — 260 с.	300,00
Т01270	Актуальні питання акушерства в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шеке-ра О.Г., Вдовиченко Ю.П. — 348 с.	280,00
Т01268	Актуальні питання алергології у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шеке-ра О.Г., Кузнецова Л.В. — 322 с.	230,00

T01277	Актуальні питання внутрішніх хвороб в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекара О.Г., Хіміон Л.В. — 602 с.	380,00
T01265	Актуальні питання геронтології і гериатрії у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекара О.Г., Стаднюк Л.А. та ін. — 528 с.	380,00
T01282	Актуальні питання ендокринології у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекара О.Г., Маньковський Б.М. — 130 с.	220,00
T01272	Актуальні питання медицини катастроф у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекара О.Г., Роцін Г.Г. — 288 с.	180,00
T01267	Актуальні питання медицини невідкладних станів у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекара О.Г., Зозуля І.С. — 122 с.	180,00
T01280	Актуальні питання офтальмології у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекара О.Г., Риков С.О. — 258 с.	350,00
T01273	Актуальні питання паліативної та хоспісної допомоги у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекара О.Г., Губський Ю.І. — 208 с.	180,00
T01264	Актуальні питання педіатрії у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекара О.Г., Бережной В.В. — 342 с.	230,00
T01278	Актуальні питання психіатрії у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекара О.Г., Мішиєв В.Д. — 144 с.	180,00
T01271	Актуальні питання радіаційної медицини у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекара О.Г., Мечев Д.С. — 208 с.	180,00
T01274	Актуальні питання серцево-судинних хвороб у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекара О.Г., Долженко М.М. — 414 с.	380,00
T01269	Актуальні питання фтизіатрії у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекара О.Г., Фещенко Ю.І. — 166 с.	180,00
T01229	Алкоголизм, табакокурение, игромания, панические атаки - ушная иглотерапия и психотерапия / Я.С.Песиков. — 260 с.	400,00
T01195	Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 480 с.	564,00
T01126	Антибактериальная терапия в медицине критических состояний (2-е изд., исправ. и доп.) / В.И. Черный, А.Н. Колесников, И.В. Кузнецова и др. — 392 с.	100,00
T01203	Атлас и основы классической иглотерапии / Я.С. Песиков. — 220 с.	300,00
T01202	Атлас и основы клинической ушной иглотерапии / Я.С. Песиков. — 352 с.	400,00
T01205	Болезнь Гоше / Лукина Е.А. — 64 с.	124,00
T01026	Бронхит (механизмы хронизации, лечение, профилактика). — 178 с.	61,00
T01232	Ведення випадку туберкульозу: навчальний посібник для лікарів-інтернів та курсантів / С.М. Лепшина. — 255 с.	100,00
T01104	Внелабораторная диагностика и врожденные заболевания в работе врача общей практики: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н.Гильмияновой. — 190 с.	173,00
T01175	Внутренние болезни (в таблицах и схемах): Справочник (3-е изд., перераб. и доп.) / Зборовский А.Б., Зборовская И.А.	460,00
T01130	Внутренние болезни. 333 тестовые задачи и комментарии к ним: учебное пособие (2-е изд., перераб. и доп.) / Дворецкий Л.И., Михайлов А.А., Стрижова Н.В., Чистова В.С. — 160 с.	135,00
T01062	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 1. Введение в клиническую медицину. Основные синдромы. Гриф УМО / Т.Р. Харрисон. — 461 с.	304,00
T01131	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по госпитальной терапии: учебное пособие / Ананченко В.Г. и др. — 456 с.	351,00
T01132	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по факультетской терапии: учебное пособие / Абрамова А.А. и др. — 640 с.	466,00

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

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



Респеро Миртол | Респеро Миртол форте

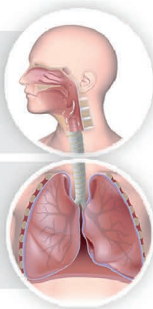
дистиллят суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона



ПРИ ГОСТРОМУ СИНУСИТІ ЗНАЧНЕ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ ТА ЗМЕНШЕННЯ ПОТРЕБИ В АНТИБІОТИКАХ VS PLACEBO²

1 капсула

2 показання
(бронхіт та синусит)*



Інформація про безрецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група. Відхаркувальні засоби, за винятком комбінованих препаратів, що містять протикашльові засоби. Код АТХ R05C. **Склад Респеро Миртол:** 1 капсула містить 120 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Склад Респеро Миртол форте:** 1 капсула містить 300 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Показання.** У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синуситі). **Протипоказання.** Підвищені чутливості до компонентів препарату; запальні захворювання шлунка, кишечника та жовчовивідних шляхів; тяжкі порушення функції печінки. **Спосіб застосування та дози.** Капсули Респеро Миртол рекомендується приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або іншими напоями. Дорослим та дітям віком від 10 років рекомендується приймати по 2 капсули 4-5 разів на добу при клінічній картині гострого запалення. При хронічному процесі приймати по 2 капсули 3 рази на добу. Таке ж дозування рекомендується при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відкохування мокротиння при хронічному бронхіті рекомендується приймати по 1 капсулі 2-4 рази на добу. Для додаткової інформації дивись повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Респеро Миртол та Респеро Миртол форте. Затверджено наказом МОЗ України № 1957 від 25.08.2020. Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів. За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ПівО» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Безсудна, 29, тел.: (044) 494-33-88; факс: (044) 494-33-89.

та дози. Капсули Респеро Миртол форте рекомендується приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або іншими напоями. Дорослим та дітям віком від 10 років при клінічній картині гострого запалення приймати по 1 капсулі 3-4 рази на добу. 3 метою створення умов для полегшення сну останню дозу потрібно приймати перед сном. При хронічному процесі приймати по 1 капсулі 2 рази на добу. Таке ж дозування рекомендується при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відкохування мокротиння при хронічному бронхіті рекомендується приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртол форте ввечері, перед сном. Дітям віком від 6 до 10 років (данний препарат призначати дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу) призначати по 1 капсулі 2-4 рази на добу. Препарат застосовувати у період проявів симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. **Побічні реакції.** Рідко (від 1 до 10 випадків на 1000) можуть виникати більшість явищ і дискомфорт у шлунково-кишковому тракті. Дуже рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) може виникати нудота, блювота, діарея. Також спостерігаються поодинокі випадки алергічних реакцій, у тому числі висипи на шкірі, свербіж, почервоніння, набряк обличчя, задиха, циркуляторні порушення. В 1 випадку на 10000 може виникати загострення жовчакм'яної і сечокам'яної хвороби. **Виробник.** Г. Поль-Боскамп GmbH & Co. KG, Kliner Strasse 11, 25551 Хоенлохштедт, Німеччина/Kieler Strasse 11, 25551 Hohenlockstedt, Germany. РІП №4948/01/01, 4948/01/02.

1. Інструкції для медичного застосування препарату (Респеро Миртол та Респеро Миртол форте) № 1957 від 25.08.2020. 2. Federspil P, Wolkow R, Zimmermann T. Wirkung von Myrtol® standardisiert bei der Therapie der akuten Sinusitis-Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Placebo [Effects of standardized Myrtol® in therapy of acute sinusitis - results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo]. Laryngorhinotologie. 1997;76(1):23-27. На основі результатів рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, багатоцентрового дослідження, в якому оцінювали більшу ефективність препарату (300 мг x 4) та/або іншого ефірного масла у порівнянні з плацебо на підставі оцінки симптомів до та після лікування, потреби в застосуванні антибактеріальних засобів та необхідності подальшого лікування. Ступінь тяжкості синуситу оцінювали за шкалою оцінки симптомів; для включення в дослідження необхідно було отримати 10 з 25 максимально можливих балів. Всього в дослідження було включено 331 пацієнта з діагнозом гострий неускладнений синусит, з яких 330 були включені до аналізу всіх рандомізованих пацієнтів, а 291 - до аналізу ефективності. До аналізу всіх рандомізованих пацієнтів/ефективності були включені 109/94 пацієнти в групі застосування препарату Миртол®, 110/97 пацієнтів в групі застосування ефірних олій та 111/100 пацієнтів в групі плацебо. Пацієнти були рандомізовані для отримання препарату Миртол® 300 мг щодня, або 300 мг ефірної олії щодня, або плацебо щодня протягом 6 ± 2 днів під час періоду подальшого спостереження, який тривав 14 днів. * У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синуситі).

UA-RES-01-2021-V1 - Visual. Затверджено 04/01/2021



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**