

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 17, № 1, 2022

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 17, № 1, 2022

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



Респеро Миртол | Респеро Миртол форте

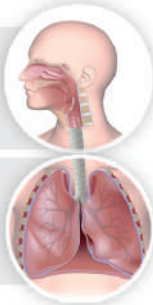
дистиллят суміші ректифікованих ефірних олій евкалипта, солодкого апельсина, мирта та лимона



ПРИ ГОСТРОМУ СИНУСІТІ ЗНАЧНЕ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ ТА ЗМЕНШЕННЯ ПОТРЕБИ В АНТИБІОТИКАХ VS ПЛАСЕВО²

1 капсула

2 показання
(бронхіт та синусит)*



Інформація про безрецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група. Підаркувальні засоби, із винятком комбінованих препаратів, що містять протикашльові засоби. Код АТХ R05C. **Склад Респеро Миртол:** 1 капсула містить 120 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкалипта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Склад Респеро Миртол форте:** 1 капсула містить 300 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкалипта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Показання.** У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синусити). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; запальні захворювання шлунка, кишкової та жовчовивідних шляхів; такої порушення функції печінки. **Спосіб застосування та дози.** Капсули Респеро Миртол рекомендується приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або нещільно напоїми. 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. Також дозупняння рекомендується при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендується приймати додатково 2 капсули Респеро Миртол ввечері, перед сном. Дітям віком від 3 до 10 років (даній препарат призначати дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсули); при клінічній картині гострого запалення дітям рекомендується приймати по 1 капсулу 4-5 разів на добу, з метою створення умов для поліпшення сну останню дозу потрібно приймати ввечері, перед сном; при хронічному процесі приймати по 1 капсулу 3 рази на добу. Також дозупняння рекомендується при довготривалій терапії для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендується приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртол ввечері, перед сном. Препарат застосовувати у період прояви симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. **Спосіб застосування**

та дози. Капсули Респеро Миртол форте рекомендується приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або нещільно напоїми. Дорослим та дітям віком від 10 років при клінічній картині гострого запалення приймати по 1 капсулу 3-4 рази на добу, з метою створення умов для поліпшення сну останню дозу потрібно приймати ввечері, перед сном. При хронічному процесі приймати по 1 капсулу 3 рази на добу. Також дозупняння рекомендується при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендується приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртол ввечері, перед сном. Дітям віком від 6 до 10 років (даній препарат призначати дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсули) призначати по 1 капсулу 2-4 рази на добу. Препарат застосовувати у період прояви симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. **Побічні реакції.** Рідко (від 1 до 10 випадків на 1000) можуть виникати більший в'язкий і дискомфорт у шлунково-кишковому тракті. Дуже рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) може виникати нудота, ілювання, діарея. Також спостерігаються поодинокі випадки алергічних реакцій, у тому числі висипки на шкірі, свербіж, почервоніння, набряк обличчя, задишка, циркуляторні порушення. В 1 випадку на 10000 може виникати загострення жовчаків і сечовиків хвороби. **Виробник:** Г. Поль-Босомп ГмбХ & Ко. КГ/С.Р.Ф.Н-Воткам GmbH & Co. KG. Кілер Штраße 11, 25551 Хвенкокшведт, Німеччина/Kieler StraÙe 11, 25551 Hohenlockstedt, Germany РТМ4948/01/01, 4948/01/02. Для додаткової інформації дивіться лозину інструкції 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 в галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів. За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна Тібікс» в Україні, 02058, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. Інструкції для медичного застосування препарату (Респеро Миртол та Респеро Миртол форте) № 1957 від 25.08.2020. 2. Federspil P, Wolkow R, Zimmermann T, Winkler von Moltke M* start-dardisiert 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]. Laryngohinotologie. 1997;70(11):23-27. На основі результату 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 антибіотичних засобів та необхідності подальшого лікування. Ступінь тяжкості синуситу оцінювали за шкалою оцінки симптомів; для вклучення в дослідження необхідно було сприймати 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 ефірної олії та 111/100 пацієнтів в групі плацебо. Пацієнти були рандомізовані для отримання препарату Миртол® 300 мг шовця, або 300 мг ефірної олії шовця, або плацебо шовця протягом 6 ± 2 днів від часу початку подальшого спостереження, який тривав 14 днів. * У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синусити). UA-RES-01-2021-V1 - Visual. Затверджено 04/01/2021



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

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

Том 17, № 1, 2022

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



mif.ua.com



journals.urau.ua

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 17, № 1, 2022

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

Передплатний індекс 95264



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

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

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_iliyna@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 27.01.2022 р., протокол № 7

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

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 7,90
Зам. 2022-ч-119. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:
Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
E-mail: medredactor@i.ua
yulish.yevgeniy@gmail.com
alexabatur@i.ua
(Тема: До редакції журналу «Здоров'я дитини»)
www.mif-ua.com
<http://childshealth.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

**Головний редактор
Абатуров О.Є.**

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ)
Большот Ю.К. (Дніпро)
Волосовець О.П. — заступник головного
редактора (Київ)
Гнатейко О.З. (Львів)
Дегтяр В.А. (Дніпро)
Іванов Д.Д. (Київ)
Карімджанов І.А. (Узбекістан)
Крамарьов С.О. (Київ)
Кривопустов С.П. (Київ)
Крючко Т.О. (Полтава)
Леженко Г.О. (Запоріжжя)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя)
Омельченко Л.І. (Київ)
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, 2022
© Донецький національний медичний університет, 2022
© Заславський О.Ю., 2022



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 17, № 1, 2022

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 27/01/2022, Protocol № 7

In Ukrainian and English

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

Folio 60x84/8. Printer's sheet 7.90.
Order 2022-ch-119. Circulation 12 000 copies.

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

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

Print: Landpress Ltd.

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)
Karimdjanov 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)
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, 2022
© Donetsk National Medical University, 2022
© Zaslavsky O.Yu., 2022

Зміст**Ювілеї**

Вітаємо
Людмилу Феодосіївну Богмат! 7

Клінічна педіатрія

Борисова Т.П., Самсоненко С.В.
Стан швидкості клубочкової
фільтрації у дітей з ювенільним
ідіопатичним артритом 10

Кривопуста М.В.
Структура сенсibilізації та клінічний
перебіг бронхіальної астми в дітей
шкільного віку, сенсibilізованих
до алергенів котів 16

*Стоєва Т.В., Браткова Л.Б., Тіткова О.В.,
Соболева Х.Б., Крилов Є.М.,
Щербак І.Г.*
Особливості цереброінтестинальної
взаємодії у дітей з розладами
аутистичного спектра 20

*Мартинюк В.Ю., Борщенко Т.В.,
Майструк О.А.*
Когнум як м'який соціальний
адаптоген для корекції проявів
шкільної дезадаптації 29

*Диннік В.О., Водолажський М.Л.,
Сидоренко Т.П., Фоміна Т.В.,
Кошман Т.В.*
Актуальні питання дослідницького
процесу як складової охорони
репродуктивного потенціалу
дівчат-підлітків 33

Contents**Jubilees**

Congratulations
to Lydmila Bogmat! 7

Clinical Pediatrics

T.P. Borysova, S.V. Samsonenko
Glomerular filtration rate
in children with juvenile
idiopathic arthritis 10

M.V. Kryvopustova
Structure of sensitization and clinical
course of asthma in school-age
children sensitized
to cat allergens 16

*T.V. Stoieva, L.B. Bratkova, O.V. Titkova,
Kh.B. Soboleva, E.M. Krylov,
I.H. Scherbak*
Cerebral intestinal interaction
in children with autism spectrum
disorder 20

*V.Yu. Martynyuk, T.V. Borshenko,
O.A. Maistryk*
Cognum as a mild
adaptogen for correction
of school disadaptation 29

*V.O. Dynnik, M.L. Vodolazhskyi,
T.P. Sydorenko, T.V. Fomina,
T.V. Koshman*
Current issues of the research process
as a component of the protection
of the reproductive potential
of adolescent girls 33

Сорокман Т.В., Колеснік Д.І.,
Попелюк Н.О.

Хронічний гастродуоденіт
у дітей, асоційований
із *Helicobacter pylori*,
в поєднанні з лямбліозом 59

*T.V. Sorokman, D.I. Koliesnik,
N.O. Popelyuk*

Chronic gastroduodenitis
associated with *Helicobacter pylori*
in combination with giardiasis
in children 59

Огляд літератури

Review of Literature

Борисова Т.П.

Безпечне використання
ібупрофену при COVID-19
у дітей..... 39

T.P. Borysova

Safe use of ibuprofen
in COVID-19
in children 39

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.,
Алейникова Т.Д.

Клінічні особливості
гіперпролактинемії в дітей:
сучасні методи діагностики
та лікування..... 44

*A.E. Abaturov, A.O. Nikulina,
T.D. Alieinykova*

Clinical features
of hyperprolactinemia in children:
modern methods of diagnosis
and treatment 44

Булат Л.М., Лисунець О.В., Дідик Н.В.

Огляд іноземних джерел
літератури щодо проблеми
дитячого та підліткового ожиріння
й віддалених наслідків 53

L.M. Bulat, O.V. Lysunets, N.V. Didyk

Review of foreign literature
on the problem of children
and adolescent obesity
and its sequelae 53

Випадок із практики

Case Report

Колоскова О.К., Ткачук Р.В.,
Гарас М.Н., Білоус Т.М.,
Романчук Л.І., Сорочан Д.І.

Синдром Гієна — Барре,
спровокований субклінічним
перебігом COVID-19,
у підлітковому віці:
клінічний випадок..... 64

*O.K. Koloskova, R.V. Tkachuk,
M.N. Garas, T.M. Bilous,
L.I. Romanchuk, D.I. Sorochan*

Guillain — Barré
syndrome following
asymptomatic COVID-19
in an adolescent:
a clinical case 64

Теоретична медицина

Theoretical Medicine

Абатуров О.Є., Бабич В.Л.

Механізми дії внутрішньоядерних мікроРНК. Частина 2. МікроРНК-опосередкована регуляція нкРНК-транскриптому й альтернативного сплайсингу69

A.E. Abaturon, V.L. Babych

Mechanisms of action of intranuclear microRNAs. Part 2. MicroRNA-mediated regulation of ncRNA transcriptome and alternative splicing.....69



**Вітаємо
Людмилу Феодосіївну
Богмат!**

4 січня 75-річний ювілей відзначила Людмила Феодосіївна Богмат — доктор медичних наук, професор, керівник відділення ревматології та коморбідних станів ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Людмила Феодосіївна Богмат — відомий вчений в галузі дитячої кардіології та ревматології. Вона закінчила педіатричний факультет Львівського медичного інституту в 1971 році, протягом чотирьох років працювала дільничним педіатром дитячої консультації № 13 міської лікарні м. Харкова. З 1975 року по сьогодні її творча та професійна діяльність пов'язана з Інститутом охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України. Саме тут Л.Ф. Богмат пройшла шлях від лікаря-ординатора до завідувача наукового відділу, доктора медичних наук, професора. Розробки професора Л.Ф. Богмат відзначені преміями ВДНТ СРСР та ВНТ України, грамотами МОЗ та НАМН України, а у 2010 та 2021 роках — медалями ім. академіка М.Д. Стражеска за дослідження в галузі кардіології.

Наукові ідеї професора Л.Ф. Богмат отримали розвиток у дисертаційних роботах її учнів — під її керівництвом захищено 8 кандидатських дисертацій. Людмила Феодосіївна є автором понад 400 наукових праць, у тому числі 7 монографій, 17 патентів. Л.Ф. Богмат успішно поєднує наукову роботу з педагогічною діяльністю — вона є професором кафедри педіатрії факультету фундаментальної медицини Харківського національного університету ім. В.М. Каразіна.

Масштаб особистості та високі професійні якості Людмили Феодосіївни складно переоцінити. За роки роботи Людмила Феодосіївна зробила величезний внесок у розвиток медичної науки, проявивши себе не лише як талановитий вчений і видатний педагог, а й як чудовий організатор та керівник. Людмилу Феодосіївну знають як відомого вченого, талановитого педагога, чудового організатора, ентузіаста своєї справи, автора численних наукових праць. За самовіддане служіння науці, високу від-

повідальність, мудрість і широту мислення Людмилу Феодосіївну поважають колеги і друзі.

Дорога Людмилу Феодосіївно! В урочистий день Вашого ювілею з душевною теплотою та щирою повагою висловлюємо свої сердечні привітання та побажання здоров'я і благополуччя, щастя і процвітання Вам та всім Вашим рідним та близьким! Ваша невпинна наукова та педагогічна діяльність збагачує кожного з нас, а вражаюча працездатність та оптимізм, чуйність та доброзичливість, прагнення допомогти друзям і колегам продовжують приваблювати до Вас співробітників, які цінують Ваше добре, дружнє ставлення, простоту спілкування, чуйність та порядність, що викликають вдячність і повагу всіх, хто Вас знає. Від щирого серця вітаємо Вас з чудовим ювілеєм та бажаємо міцного здоров'я,

радості та бадьорості духу, завжди відмінного настрою, подальшої плідної творчої діяльності та нових успіхів у Вашій благородній роботі, нових талановитих учнів, щастя та благополуччя, успіхів у всіх Ваших справах, досягнення поставлених цілей! Нехай Ваші наукові дослідження принесуть велику користь суспільству, а Вам подарують величезне моральне задоволення, благополуччя, радість і повагу! Прийміть найщиріші вітання та глибоку вдячність за Ваш внесок у розвиток науки!

Колектив відділення ревматології та коморбідних станів, співробітники кафедри педіатрії Харківського національного університету ім. В.М. Каразіна, редакція журналу «Здоров'я дитини» ■





Від мрії до надії

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

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Міастеній
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ 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





Стан швидкості клубочкової фільтрації у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом

Резюме. Актуальність. На сьогодні доведено, що ураження нирок у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) характеризується субклінічним перебігом і найчастіше залишається недиагностованим. Одним із основних методів діагностики ураження нирок є визначення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). **Мета дослідження:** визначити найбільш оптимальний метод оцінки рШКФ у дітей, хворих на ЮІА, шляхом порівняння різних розрахункових методик, а саме: на основі дослідження сироваткового креатиніну (оригінальна формула Schwartz, формула Counahan-Barratt), сироваткового цистатину С (формула Cystatin C-based equation, формула Ноек). **Матеріали та методи.** Обстежено 80 дітей з ЮІА. Рівень сироваткового креатиніну визначали двічі (перший і третій місяць дослідження) калориметричним кінетичним методом Яффе, концентрацію сироваткового цистатину С — одноразово на третьому місяці дослідження за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу. Використані методи варіаційної статистики. **Результати.** Показники рШКФ за формулою Cystatin C-based equation 2012 порівняно з оригінальною формулою Schwartz і формулою Counahan-Barratt завищували частоту порушень рШКФ відповідно на 81,3 % ($p < 0,001$) і 47,3 % ($p < 0,001$) в перший місяць дослідження та на 81,3 % ($p < 0,001$) і 55,0 % ($p < 0,001$) на третій місяць. Аналогічне порівняння результатів дослідження рШКФ за формулою Ноек із результатами за формулами Schwartz та Counahan-Barratt показало, що за формулою Schwartz зниження рШКФ виявлялося на 41,3 % рідше ($p < 0,001$) як у перший, так і на третій місяць. Формула Counahan-Barratt при першому дослідженні сироваткового креатиніну демонструвала різницю рШКФ порівняно з формулою Ноек в 7,5 % ($p < 0,05$). При другому дослідженні сироваткового креатиніну частота зниження рШКФ за формулою Counahan-Barratt фіксувалася на 15,0 % рідше, ніж за методикою Ноек ($p < 0,09$). **Висновки.** Зміни функції нирок різняться за величиною залежно від оціночної формули рШКФ. Оптимальним методом визначення рШКФ у дітей, хворих на ЮІА, є формула Ноек на основі сироваткового цистатину С. В разі обмеженої можливості щодо дослідження сироваткового цистатину С можна використовувати формулу Counahan-Barratt на основі сироваткового креатиніну.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит; швидкість клубочкової фільтрації

Вступ

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) характеризується розвитком ерозивно-деструктивного артриту, що проявляється деформацією та контрактурами суглобів, атрофією м'язів, а у деяких хворих — різноманітними екстраартикулярними ураженнями, до яких належать порушення систем та органів (ока, серця, нирок, легенів, печінки, селезінки) [1]. Клінічні прояви ураження нирок при ЮІА в дитячому віці зустрічаються рідко та представлені вторинним амілоїдозом, гло-

мерулонефритом, тубулоінтерстиціальним нефритом [2–4]. На сьогодні доведено, що ураження нирок у дітей з ЮІА характеризується субклінічним перебігом та найчастіше залишається недиагностованим [5]. Згідно з результатами когортного ретроспективного дослідження встановлено, що 8 % дітей з ЮІА через 65 місяців від початку хвороби мають артеріальну гіпертензію або мінімальну протеїнурію [6]. Автори встановили, що основним фактором ризику розвитку ураження нирок у даних пацієнтів був тривалий вплив нестероїдних

протизапальних препаратів і метотрексату при активних формах захворювання.

Одним із основних методів діагностики ураження нирок є визначення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). У клінічній практиці в дітей рШКФ визначають на основі сироваткового креатиніну, частіше за формулою Schwartz або іноді за формулою Counahan-Barratt. Обмеження даних формул полягає в тому, що сироватковий креатинін має залежність від м'язової маси, це може давати неправдиву інформацію в ситуаціях затримки росту та ваги або ожиріння. Отже, точність цих формул для підрахунку рШКФ у клінічній практиці значною мірою є варіабельною [7].

У клінічних практичних рекомендаціях KDIGO [8] з діагностики та лікування хронічної хвороби нирок рекомендовано використання сироваткового цистатину С для персоналізованого тестування та визначення рШКФ. Сироватковий цистатин С є більш чутливим маркером ренальної функції, ніж сироватковий креатинін, особливо у випадках помірного зниження рШКФ, що відбувається в так званій сліпій зоні креатиніну в разі зниження рШКФ від 90 до 60 мл/хв/1,73 м² [9].

Різні підходи до оцінки рШКФ дають розбіжні результати. Важливо встановити найбільш вірогідні з них, оскільки рання діагностика зниженої рШКФ дозволить своєчасно визначити ниркову дисфункцію, провести корекцію доз лікарських речовин для уникнення їх нефротоксичних ефектів [10].

Мета дослідження: визначити найбільш оптимальний метод оцінки рШКФ у дітей, хворих на ЮІА, шляхом порівняння різних розрахункових методик, а саме: на основі дослідження сироваткового креатиніну (оригінальна формула Schwartz, формула Counahan-Barratt), сироваткового цистатину С (формула Cystatin C-based equation, формула Hoek).

Матеріали та методи

Нами було проведено відкрите когортне проспективне дослідження в 2019–2020 рр. на базі кардіоревматологічного відділення КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР».

Критерії включення: діти із встановленим діагнозом ЮІА за критеріями EULAR [11], інформована згода батьків на участь у дослідженні. Критерії виключення: вроджені вади розвитку сечової системи, наявність в анамнезі або на момент дослідження набутих захворювань сечової системи.

Обстежено 80 дітей з ЮІА. Вік обстежуваних становив 10,4 ± 4,41 (10,6–15,0) року. Дівчаток — 46 (57,5 %), хлопчиків — 34 (42,5 %). Дебют ЮІА відзначений у віці 5,8 ± 4,14 (4,9; 2,9) року. Діти були розподілені за клінічним перебігом ЮІА: системний артрит — 9 (11,3 %), поліартрит — 47 (58,8 %), олігоартрит — 24 (30,0 %). Активність хвороби встановлена за шкалою Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-27) [12]: ремісія діагностована у 60 дітей, низька активність — у 14, висока активність — у 6 дітей.

Проведений ретроспективний аналіз медичної документації з оцінкою віку дебюту захворювання, тривалості та клінічних особливостей ЮІА, лікування. На

момент дослідження проводили клінічне обстеження, оцінку стану здоров'я дітей згідно зі шкалою The Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) [13], загальноклінічних (аналіз крові та сечі), біохімічних (сечовина, С-реактивний білок), імуноферментних (антинуклеарні антитіла, антиген HLA B27) та імунологічних (ревматоїдний фактор) методів. Інструментальні методи включали ультразвукове дослідження суглобів і нирок.

Рівень сироваткового креатиніну визначали двічі (перший і третій місяць дослідження) калориметричним кінетичним методом Яффе [14], концентрацію сироваткового цистатину С — одноразово на третьому місяці дослідження за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу («Цистатин С-ІФА-БЕСТ»).

Для встановлення рШКФ було використано чотири формули: дві — на основі сироваткового креатиніну та дві — на основі сироваткового цистатину С. Ми використовували оригінальну формулу Schwartz для оцінки рШКФ у дітей з використанням сироваткового креатиніну [15]:

$$\text{ШКФ, мл/хв/1,73 м}^2 = \frac{k \times \text{зріст, см}}{\text{креатинін сироватки, мг/дл}},$$

де k = 0,55 для дітей віком 2–12 років, 0,7 — для хлопчиків віком 13–18 років. Для перекладу сироваткового креатиніну з мкмоль/л в мг/дл значення в мкмоль/л потрібно розділити на 88,4.

Формула Counahan-Barratt для визначення рШКФ за сироватковим креатиніном [16]:

$$\text{ШКФ, мл/хв/1,73 м}^2 = \frac{0,43 \times \text{зріст, см}}{\text{креатинін сироватки, мг/дл}}.$$

Для визначення рШКФ за рівнем цистатину С сироватки крові використовували формулу Cystatin C-based equation 2012 [17]:

$$\text{ШКФ, мл/хв/1,73 м}^2 = 70,69 \times (\text{цистатин С, мг/л})^{-0,931}.$$

Оцінка рШКФ на основі сироваткового цистатину С також проводилась за формулою Hoek [18]:

$$\text{ШКФ, мл/хв/1,73 м}^2 = -4,32 + 80,35/\text{цистатин С, мг/л}.$$

Критерієм зниження рШКФ вважалося значення нижче за 90 мл/хв/1,73 м² [8].

Статистичні методи дослідження: для незалежних вибірок — критерій Манна — Уїтні, для оцінки динаміки — критерій Мак-Немара, для таблиць сполученості — χ^2 та точний критерій Фішера, для оцінки ступеня залежності між змінними — кореляція Спірмена. Аналіз даних виконаний за допомогою програмного продукту Statistica 6.1® (StatSoft Inc., серійний номер AGAR909E415822FA).

Результати

Середня концентрація креатиніну сироватки крові в перший місяць дослідження становила 53,410 ± 10,070 мкмоль/л, даний показник був

вище від норми в 4 (5,0 %) пацієнтів. Середній рівень рШКФ за оригінальною формулою Schwartz становив $132,780 \pm 27,268$ мл/хв/1,73 м². Показник середнього рівня рШКФ за формулою Counahan-Barratt був значуще нижчим — $99,750 \pm 15,885$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,001$) порівняно з показником за формулою Schwartz.

Нами проведений аналіз сироваткового креатиніну та рШКФ за формулами Schwartz і Counahan-Barratt залежно від форми ЮІА (табл. 1).

Як видно з табл. 1, у дітей з поліартритом рівень сироваткового креатиніну на початку дослідження був значуще вищим порівняно з групою з олігоартритом, $p < 0,05$. Визначення рШКФ за оригінальною формулою Schwartz не зафіксувало жодного випадку відхилення даного показника від норми в обстежених пацієнтів. Між тим, згідно з формулою Counahan-Barratt, рШКФ була нижчою від норми у 27 (33,8 %) дітей, що статистично відрізнялось від результатів за формулою Schwartz, $p < 0,001$. Найбільш часто зниження рШКФ спостерігалось у хворих на системний варіант ЮІА, ніж на поліартрит (66,7 проти 25,5 %, $p < 0,05$).

Через три місяці був отриманий середній показник сироваткового креатиніну — $51,890 \pm 9,689$ мкмоль/л. Рівень сироваткового креатиніну, вищий за норму, спостерігався лише у 3 (3,8 %) випадках. Середній рівень рШКФ за формулою Schwartz становив $136,700 \pm 24,303$ мл/хв/1,73 м², за формулою Counahan-Barratt — $102,830 \pm 14,421$ мл/хв/1,73 м² (порівняно з

формулою Schwartz, $p < 0,001$). За результатами обчислення за формулою Counahan-Barratt рШКФ нижча за норму (від 89,8 до 76,9 мл/хв/1,73 м²) зафіксована в 21 (26,3 %) дитини, що значуще частіше, ніж за формулою Schwartz, $p < 0,001$. Частота зниження рШКФ за формулою Counahan-Barratt на третьому місяці дослідження не залежала від форми ЮІА. Слід зазначити, що всі наведені показники, отримані на третьому місяці дослідження, при зіставленні з початковим рівнем не мали значущих розбіжностей ($p > 0,05$).

Згідно з клінічною настановою KDIGO, остаточне рішення щодо зниження рШКФ необхідно проводити через 3 місяці [8]. Таким чином, у наших пацієнтів частота зниження рШКФ за формулою Counahan-Barratt рШКФ встановлена в 21 (26,3 %) дитини.

Рівень цистатину С сироватки крові в обстежених хворих у середньому становив $0,8860 \pm 0,1495$ мг/л. Визначення рШКФ за формулою Cystatin C-based equation 2012 та формулою Hoek на основі сироваткового цистатину С виявило інші результати, ніж на основі сироваткового креатиніну. Середнє значення рШКФ за формулою Cystatin C-based equation 2012 дорівнювало $81,040 \pm 12,129$ мл/хв/1,73 м², що було значно нижче, ніж аналогічний показник, розрахований за формулою Hoek, — $88,810 \pm 14,948$ мл/хв/1,73 м², $p < 0,01$. Кількість пацієнтів із нижчою за норму рШКФ за формулою Cystatin C-based equation 2012 удвічі перевищувала таку за формулою Hoek: 65 (81,3 %) проти 33 (41,3 %) випадків ($p < 0,001$ за критерієм Мак-Немара).

Таблиця 1. Показники сироваткового креатиніну та рШКФ за формулою Schwartz і Counahan-Barratt у дітей залежно від форми ЮІА

Показник	Олігоартрит, n = 24	Поліартрит, n = 47	Системний артрит, n = 9
Креатинін, мкмоль/л	$49,710 \pm 6,003$ (50; 45,25–54)	$55,210 \pm 10,467$ (55; 47–61)*	$53,890 \pm 14,400$ (54; 40,5–69,5)
— вище від норми, n (%)	0 (0,0)	3 (6,4)	1 (11,1)
рШКФ за формулою Schwartz, мл/хв/1,73 м ²	$129,740 \pm 25,832$ (123,4; 110,0–143,1)	$136,380 \pm 28,926$ (133,4; 116,11–146,83)	$122,100 \pm 19,509$ (113,04; 109,09–135,23)
— нижче від норми, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
рШКФ за формулою Counahan-Barratt, мл/хв/1,73 м ²	$98,750 \pm 14,999$ (96,44; 85,99–111,81)	$101,580 \pm 16,501$ (99,44; 88,4–110,01)	$92,790 \pm 14,220$ (87,31; 85,27–99,2)
— нижче від норми, n (%)	9 (37,5)	12 (25,5)	6 (66,7) [^]
Через три місяці			
Креатинін, мкмоль/л	$49,750 \pm 9,143$ (49; 44,25–55,75)	$53,190 \pm 9,739$ (53; 46–58)	$50,780 \pm 10,779$ (52; 40,5–55,5)
— вище від норми, n (%)	1 (4,2)	2 (4,3)	0 (0,0)
рШКФ за формулою Schwartz, мл/хв/1,73 м ²	$131,490 \pm 22,803$ (129,32; 114,32–149,23)	$141,140 \pm 25,677$ (134,12; 124,15–153,2)	$127,440 \pm 15,894$ (127,16; 112,08–141,09)
— нижче від норми, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
рШКФ за формулою Counahan-Barratt, мл/хв/1,73 м ²	$100,310 \pm 14,298$ (101,98; 89,36–115)	$105,250 \pm 14,643$ (104,84; 96,68–114,77)	$96,930 \pm 11,852$ (90,26; 87,61–106,47)
— нижче від норми, n (%)	7 (29,2)	10 (21,3)	4 (44,4)

Примітки: * — значуща відмінність від вибірки з олігоартритом; [^] — значуща відмінність від вибірки з поліартритом, $p < 0,05$ (за критерієм Манна — Уїтні, χ^2 або точним критерієм Фішера).

Крім того, встановлено, що показники рШКФ за формулою Cystatin C-based equation 2012 порівняно з оригінальною формулою Schwartz та формулою Counahan-Barratt завищували частоту порушень рШКФ: відповідно на 81,3 % ($p < 0,001$) та 47,3 % ($p < 0,001$) у перший місяць дослідження та на 81,3 % ($p < 0,001$) та 55,0 % ($p < 0,001$) на третій місяць. Аналогічне порівняння результатів дослідження рШКФ за формулою Ноек з результатами за формулами Schwartz та Counahan-Barratt показало, що за формулою Schwartz зниження рШКФ виявлялося на 41,3 % рідше ($p < 0,001$) як у перший, так і на третій місяць. Формула Counahan-Barratt при першому дослідженні сироваткового креатиніну демонструвала різницю рШКФ порівняно з формулою Ноек в 7,5 % ($p < 0,05$). При другому дослідженні сироваткового креатиніну частота зниження рШКФ за формулою Counahan-Barratt фіксувалась на 15,0 % рідше, ніж за формулою Ноек, — відхилення, близьке до рівня значущості, $p < 0,09$.

Окремо був проведений аналіз показників сироваткового цистатину С і рШКФ за формулою Cystatin C-based equation 2012 та формулою Ноек залежно від форми ЮІА (табл. 2).

Як видно з табл. 2, у дітей з системним артритом сироватковий цистатин С був значуще нижчим ($0,7840 \pm 0,1260$ мг/л), ніж у групі з олігоартритом ($0,8450 \pm 0,1039$ мг/л), $p < 0,05$. Показники рШКФ за формулою Cystatin C-based equation 2012 та формулою Ноек у пацієнтів із системним артритом були вищими порівняно з хворими на олігоартрит, $p < 0,05$. Найчастіше зниження рШКФ за формулою Cystatin C-based equation 2012 відмічалось у дітей з поліартритом, ніж у хворих на системний артрит. Частота зниження рШКФ за формулою Ноек не залежала від форми ЮІА. Між тим, за результатами формули Ноек, у дітей з поліартритом встановлений високий ступінь ризику розвитку зниження рШКФ — 72,7 проти 48,9 % (OR = 2,78; CI 1,07–7,24; $p < 0,04$).

Обговорення

В нашому дослідженні ми оцінили чотири різні формули рШКФ на основі концентрації сироваткового креатиніну та сироваткового цистатину С у дітей з ЮІА та отримали розбіжні результати згідно з даними формулами. Слід зазначити, що формули Schwartz і Counahan-Barratt на основі сироваткового креатиніну не дозволили зробити висновок щодо істинного рівня рШКФ. Згідно з отриманими результатами за оригінальною формулою Schwartz, зниження рШКФ не мала жодна дитина, а за формулою Counahan-Barratt — 33,8 % дітей у перший та 26,3 % дітей на третій місяць дослідження. Дані результати узгоджуються з результатами авторів, які припустили, що оригінальна формула Schwartz може недооцінювати функцію нирок у пацієнтів [19, 20]. Встановлено декілька факторів, що впливають на точність формул рШКФ на основі сироваткового креатиніну. Доведено, що показники рШКФ на основі сироваткового креатиніну (за формулами Schwartz та Counahan-Barratt) залежать від антропометричних даних дітей [7]. Вплив лабораторного методу визначення сироваткового креатиніну та різні константи в даних формулах можуть вплинути на рівень рШКФ. Найпоширенішим методом для визначення рівня сироваткового креатиніну є метод Яффе. Він менш точний при низьких рівнях сироваткового креатиніну (пацієнти без хронічної хвороби нирок), що потенційно може призвести до помилкової оцінки рШКФ. Порівняно з методом Яффе ферментативний метод призводить до нижчих значень креатиніну, як результат — вищі значення рШКФ [21]. Якщо для визначення сироваткового рівня креатиніну використовується один і той самий лабораторний метод, то різниця між константами призводить до зниження рШКФ за формулою Counahan-Barratt на 22 і 39 % порівняно з формулою Schwartz в дівчаток-підлітків і хлопчиків-підлітків відповідно [20].

Вважається, що рШКФ на основі сироваткового креатиніну не є надійним методом і його використання не підходить для дітей зі станами, що впливають на м'язову

Таблиця 2. Показники сироваткового цистатину С і рШКФ за формулами Cystatin C-based equation 2012 та Ноек у дітей залежно від форми ЮІА

Показник	Олігоартрит, n = 24	Поліартрит, n = 47	Системний артрит, n = 9
Цистатин С, М ± s (Ме; Q ₁ –Q ₃), мг/л	0,8450 ± 0,1039 (0,83; 0,79–0,92)	0,9270 ± 0,1602 (0,88; 0,8–1,09)	0,7840 ± 0,1260 (0,76; 0,69–0,88)*
рШКФ за формулою Cystatin C-based equation 2012, М ± s (Ме; Q ₁ –Q ₃), мл/хв/1,73 м ²	83,760 ± 9,573 (83,8; 76,55–88,38)	77,860 ± 12,161 (79,62; 65,46–87,01)	90,390 ± 12,617 (91,05; 80,43–100,36)*
рШКФ за формулою Ноек, М ± s (Ме; Q ₁ –Q ₃), мл/хв/1,73 м ²	92,140 ± 11,846 (92,14; 83,2–97,82)	84,900 ± 14,945 (86,99; 69,67–96,12)	100,380 ± 15,658 (101,13; 88–112,76)*
рШКФ за формулою Cystatin C-based equation 2012 нижче від норми, n (%)	20 (83,3)	41 (87,2)	4 (44,4)*. ^
рШКФ за формулою Ноек нижче від норми, n (%)	7 (29,2)	24 (51,1)	2 (22,2)

Примітки: * — значуща відмінність від вибірки з олігоартритом; ^ — значуща відмінність від вибірки з поліартритом, $p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно (використовували критерій Манна — Уїтні, χ^2 та точний критерій Фішера).

масу. Через це були розроблені формули рШКФ, в яких використовується сироватковий цистатин С [7]. Доведено, що сироватковий цистатин С є більш раннім маркером зниження фільтраційної функції нирок у дітей, ніж сироватковий креатинін [18, 22]. Питання більшої чутливості і точності сироваткового цистатину С у розрахунку рШКФ залишається дискусійним. Так, А. Мian et al. [23] вважають, що показники рШКФ на основі сироваткового цистатину С не перевершують результати рШКФ на основі сироваткового креатиніну, і тому не рекомендують використовувати формули рШКФ на основі цистатину С для рутинної оцінки функції нирок. Відсутність змінних у формулах (вік і стать) є перевагою формул Cystatin C-based equation 2012 та Hoek на основі сироваткового цистатину С порівняно з формулами на основі сироваткового креатиніну. Крім цього, встановлено, що сироватковий цистатин С можна використовувати для оцінки рШКФ у пацієнтів з атрофією м'язів або хронічними захворюваннями [21].

Наші результати показали, що за формулою Cystatin C-based equation 2012 зниження рШКФ мали 81,3 % дітей з ЮІА, що є малоімовірним. Відсоток пацієнтів зі зниженням рШКФ за формулою Cystatin C-based equation 2012 удвічі перевищував показники за формулою Hoek, $p < 0,001$. Формули Cystatin C-based equation 2012 та Hoek мають спільну конфігурацію, константою якої є рівень сироваткового цистатину С, проте така велика розбіжність в отриманих даних, найімовірніше, пов'язана з відсутністю стандартизації калібраторів для визначення цистатину С [24]. Schwartz et al. [24] у своїх роботах порівнювали різні методи визначення сироваткової концентрації цистатину С за формулою Cystatin C-based equation 2012. Автори зазначили, що нефелометричний метод дає менше розбіжностей, і, відповідно, його результати корелюють з рШКФ значно краще порівняно з іншими методами. В нашому дослідженні для вимірювання концентрації сироваткового цистатину С ми використовували твердофазний імуоферментний аналіз, результати якого, ймовірно, завищували показники цистатину С і, як результат, значно занижували рШКФ.

Наші результати підтверджують попередні дослідження. Так, S.H. Huang et al. [25] також отримали більш точний результат рШКФ за формулою Hoek порівняно з іншими формулами, що розраховуються за рівнем сироваткового цистатину С.

Порівняння результатів дослідження рШКФ за формулою Hoek та Counahan-Barratt демонструвала різницю в 7,5 % ($p < 0,05$) при першому дослідженні та в 15,0 % при другому дослідженні, відхилення, близьке до рівня значущості, $p < 0,09$.

Таким чином, зміни функції нирок різняться за величиною залежно від оціночної формули рШКФ. Наші результати та літературні дані свідчать про те, що для дітей, хворих на ЮІА, найкращим методом є визначення рШКФ на основі сироваткового цистатину С за формулою Hoek.

Висновки

1. Зниження показника рШКФ на основі дослідження сироваткового креатиніну протягом трьох місяців у дітей, хворих на ЮІА, за формулою Schwartz не

виявлено в жодному випадку, за формулою Counahan-Barratt — у 26,3 % пацієнтів, що частіше, ніж за формулою Schwartz ($p < 0,001$).

2. Зниження показника рШКФ на основі дослідження сироваткового цистатину С у дітей із ЮІА за формулою Cystatin C-based equation 2012 встановлено в 81,3 %, за формулою Hoek — в 41,3 % випадків ($p < 0,001$).

3. Оптимальним методом визначення рШКФ у дітей, хворих на ЮІА, є формула Hoek на основі сироваткового цистатину С. В разі обмеженої можливості щодо дослідження сироваткового цистатину С можна використовувати формулу Counahan-Barratt на основі сироваткового креатиніну.

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

Список літератури

1. Okamoto N., Yokota S., Takei S. et al. *Clinical practice guideline for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018*. *Mod. Rheumatol.* 2019. № 29(1). P. 41-59. doi: 10.1080/14397595.2018.1514724.
2. Борисова Т.П., Самсоненко С.В., Бадогона Л.П. К вопросу о вторичном амилоидозе почек при ювенильном ревматоидном артрите у детей. *Здоровье ребенка.* 2020. № 15(4). С. 252-257. doi: 10.22141/2224-0551.15.4.2020.208477.
3. Борисова Т.П., Самсоненко С.В., Вакуленко Л.И., Маковейчук А.А. Гломерулярные поражения почек у детей с ювенильным ревматоидным артритом (обзор литературы). *Нирки.* 2021. № 10(1). С. 42-47. doi: 10.22141/2307-1257.10.1.2021.227210.
4. Becker-Cohen R., Frishberg Y. Severe reversible renal failure due to naproxen-associated acute interstitial nephritis. *Eur. J. Pediatr.* 2001. № 160(5). P. 293-295. doi: 10.1007/s004310100729.
5. Mori S., Yoshitama T., Hirakata N., Ueki Y. Prevalence of and factors associated with renal dysfunction in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study in community hospitals. *Clin. Rheumatol.* 2017. № 36(12). P. 2673-2682. doi: 10.1007/s10067-017-3804-5.
6. Gicchino M.F., Di Sessa A., Guarino S. et al. Prevalence of and factors associated to chronic kidney disease and hypertension in a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis. *Eur. J. Pediatr.* 2021. № 180(2). P. 655-661. doi: 10.1007/s00431-020-03792-4.
7. Conkar S., Mir S., Karaslan F.N., Hakverdi G. Comparing different estimated glomerular filtration rate equations in assessing glomerular function in children based on creatinine and cystatin C. *J. Clin. Lab. Anal.* 2018. № 32(6). P. e22413. doi: 10.1002/jcla.22413.
8. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements.* 2013. № 3(1). P. 1-50. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
9. Qiu X., Liu C., Ye Y. et al. The diagnostic value of serum creatinine and cystatin c in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017. № 8. P. 72985-99. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20271>
10. Björk J., Nyman U., Berg U. et al. Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. *Pediatr. Nephrol.* 2019. № 34(6). P. 1087-1098. doi: 10.1007/s00467-018-4185-y.
11. Ringold S., Angeles-Han S.T., Beukelman T. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the

Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Entesitis. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2019. № 71(6). P. 717-734. doi: 10.1002/acr.23870.

12. Nordal E.B., Zak M., Berntson L. et al. Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) based on CRP; validity and predictive ability in a Nordic population-based setting. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2011. № 9(1). P. 155. doi: 10.1186/1546-0096-9-S1-P155.

13. Miyamae T., Tani Y., Kishi T. et al. Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). *Mod. Rheumatol.* 2020. № 30(5). P. 905-909. doi: 10.1080/14397595.2019.1660027.

14. Moore J.F., Sharer J.D. Methods for Quantitative Creatinine Determination. *Curr. Protoc. Hum. Genet.* 2017. № 93. A.30.1-A.30.7. doi: 10.1002/cphg.38.

15. Song P., Wang M., Chang X. et al. Prevalence and associated factors of impaired renal function in Chinese children: The China Health and Nutrition Survey. *Nephrology (Carlton).* 2019. № 24(2). P. 195-201. doi: 10.1111/nep.13178.

16. Padgett D., Ostrenga A., Lepard L. Comparison of methods of estimating creatinine clearance in pediatric patients. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2017. № 74(11). P. 826-830. doi: 10.2146/ajhp151004.

17. Salvador C.L., Tondel C., Rowe A.D. et al. Estimating glomerular filtration rate in children: evaluation of creatinine- and cystatin C-based equations. *Pediatr. Nephrol.* 2019. № 34(2). P. 301-311. doi: 10.1007/s00467-018-4067-3.

18. Кушніренко С.В. Оцінка розрахункової швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С у дітей з хронічною хворобою нирок 1–3 ст. (3а і 3б). *Сучасна педіатрія.* 2019. № 6(102). С. 12-17. doi: 10.15574/SP.2019.102.12.

19. Selistre L., De Souza V., Cochat P. et al. GFR estimation in adolescents and young adults. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. № 23(6). P. 989-996. doi: 10.1681/ASN.2011070705.

20. Fadrowski J.J., Neu A.M., Schwartz G.J. Pediatric GFR estimating equations applied to adolescents in the general population. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. № 6(6). P. 1427-1435. doi: 10.2215/CJN.06460710.

21. Grubb A., Nyman U., Björk J. et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin. Chem.* 2005. № 51(8). P. 1420-31. doi: 10.1373/clinchem.2005.051557.

22. Wagner D., Kniepeiss D., Stiegler P. et al. The assessment of GFR after orthotopic liver transplantation using cystatin C and creatinine-based equations. *Transpl. Int.* 2012. № 25(5). P. 527-36. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01449.x.

23. Mian A.N., Schwartz G.J. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2017. № 24(6). P. 348-356. doi: 10.1053/j.ackd.2017.09.011.

24. Schwartz G.J., Schneider M.F., Maier P.S. et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int.* 2012. № 82(4). P. 445-453. doi: 10.1038/ki.2012.169.

25. Huang S.H., Macnab J.J., Sontrop J.M. et al. Performance of the creatinine-based and the cystatin C-based glomerular filtration rate (GFR) estimating equations in a heterogenous sample of patients referred for nuclear GFR testing. *Transl. Res.* 2011. № 157(6). P. 357-367. doi: 10.1016/j.trsl.2011.01.002.

Отримано/Received 05.01.2022

Рецензовано/Revised 17.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 19.01.2022 ■

Information about authors

Tamara Borysova, Professor, Head of the department of Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: toma.inform@gmail.com, 420@dsma.dp.ua; phone +38 (050) 422-57-09; <https://orcid.org/0000-0001-8347-4348>

Svetlana Samsonenko, Assistant the Department of Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: ssindorella2@gmail.com, 420@dsma.dp.ua; phone: +38 (0562) 39-23-99; +38 (068) 422-62-79; <https://orcid.org/0000-0001-6812-0939>

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

T.P. Borysova, S.V. Samsonenko
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Glomerular filtration rate in children with juvenile idiopathic arthritis

Abstract. Background. Today, it is proved that kidney injury in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) is characterized by a subclinical course and most often remains undiagnosed. One of the main methods to diagnose kidney lesions is determination of estimated glomerular filtration rate (eGFR). The aim of the study was to determine the most optimal method for eGFR evaluation in children with JIA by comparing different calculation methods based on serum creatinine (original Schwartz formula, Counahan-Barratt formula), serum cystatin C (cystatin C-based equation and Hoek formula). **Materials and methods.** Eighty children with JIA were examined. Serum creatinine level was determined twice (first and third month of study) by the colorimetric kinetic Jaffe reaction, serum cystatin C concentration was evaluated once, in the third month of the study by enzyme immunoassay. We used methods of variation statistics. **Results.** Parameters of eGFR by cystatin C-based equation 2012 compared to the original Schwartz formula and Counahan-Barratt formula amplified the rate of eGFR disorders by

81.3 % ($p < 0.001$) and 47.3 % ($p < 0.001$) in the first month of the study and by 81.3 % ($p < 0.001$) and 55.0 % ($p < 0.001$) in the third month, respectively. A similar comparison of the results of Hoek formula with Schwartz and Counahan-Barratt formula showed that according to Schwartz formula, a decrease in the GFR was 41.3 % less frequent ($p < 0.001$) in both the first and third month. Counahan-Barratt formula in the first study of serum creatinine showed a difference in eGFR compared to Hoek formula by 7.5 % ($p < 0.05$). During the second study of serum creatinine, the frequency of eGFR reduction according to Counahan-Barratt formula was detected by 15.0 % less often than according to Hoek method ($p < 0.09$). **Conclusions.** Changes in renal function differ depending on the formula of eGFR evaluation. The most optimal method to determine eGFR in children with JIA is Hoek formula based on serum cystatin C. In case of limited ability to analyze serum cystatin C, Counahan-Barratt formula based on serum creatinine can be used.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; glomerular filtration rate

Структура сенсibilізації та клінічний перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів

Резюме. *Актуальність.* Бронхіальна астма є актуальною проблемою сучасної педіатрії, при цьому алергія до котів має важливе значення в її розвитку. **Мета дослідження:** вивчити структуру сенсibilізації та особливості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до алергенів котів. **Матеріали та методи.** Проаналізовані результати дослідження 430 дітей віком 6–17 років з сенсibilізацією до алергенів котів. **Результати.** Сенсibilізація до Fel d 1 виявлена у 96,05 %, Fel d 2 — 6,74 %, Fel d 4 — 21,63 %, Fel d 7 — у 25,81 % осіб. Переважала сенсibilізація до одного з алергенів котів, серед комбінацій — поєднання Fel d 1 та Fel d 7. Також показана супутня сенсibilізація до пилку, собаки, кліщів домашнього пилу, продуктів харчування тощо. Існує сильний кореляційний зв'язок між сенсibilізацією до ліпокаліну kota Fel d 7 та до ліпокаліну собаки Can f 1. Показаний кореляційний зв'язок між наявністю тяжкої астми та кількістю алергенів котів, сенсibilізацією до трьох та більше алергенів котів, до трьох ліпокалінів Fel d 4, Fel d 7, Can f 1. **Висновки.** У дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibilізацією до алергенів котів домінує сенсibilізація до утероглобіну Fel d 1. Сенсibilізація до ліпокаліну Fel d 7 виявлена у 25,81 % осіб. Доведений прямий кореляційний зв'язок між наявністю тяжкої астми та кількістю алергенів котів. Слід враховувати перехресну реактивність ліпокаліну котів Fel d 7 та основного собачого алергену Can f 1. Показано клінічне значення при тяжкому перебігу астми сенсibilізації до трьох ліпокалінів Fel d 4, Fel d 7, Can f 1.

Ключові слова: алергени котів; бронхіальна астма; діти; сенсibilізація

Вступ

Бронхіальна астма залишається серйозною глобальною проблемою здоров'я для всіх вікових груп, її поширеність зростає в багатьох країнах, особливо серед дітей [1, 2]. За останні 25 років спостерігається зростання її поширеності на 69,3 % у дітей в Україні [3, 4]. На сьогодні Глобальна стратегія лікування та профілактики астми (GINA), що оновлена в 2021 році, надає клініцистам сучасні рекомендації, засновані на доказах, для ведення таких пацієнтів [1, 2]. В Україні у 2021 році затверджені Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» та клінічна настанова, заснована на доказах, «Бронхіальна астма» [5, 6].

Загальновідомо, що домашні тварини є важливим джерелом алергенів. Сенсibilізація до Fel d 1 і Can f 1 у дитинстві та полісенсibilізація до алергенів котів або собак є предикторами розвитку алергії [7]. Саме алергія на котів домінує серед причин респіраторної алергії, будучи другою після кліща домашнього пилу, близько 20–30 % пацієнтів із респіраторною алергією мають алергію на котів [8–11].

Суттєво розширює можливості ведення дітей з алергічною патологією молекулярна алергологія, покращилося розуміння IgE-опосередкованих відповідей та розширилися можливості компонентної діагностики CRD (component-resolved diagnostics). IgE-опосередковані реакції та алергічні захворювання, включаючи астму,

обговорюються з нової, молекулярної точки зору. Ми маємо реальний прогрес від фундаментальних досліджень до інтеграції молекулярної алергології в клінічну практику [12].

Мета дослідження: вивчити структуру сенсibiliзації та особливості клінічного перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку, сенсibiliзованих до алергенів котів.

Матеріали та методи

Були проаналізовані профіль сенсibiliзації та особливості клінічного перебігу бронхіальної астми в 430 пацієнтів, які відповідали таким критеріям: установлення діагнозу бронхіальної астми; діти обох статей; вік дитини 6–17 років; сенсibiliзація до щонайменше одного з таких алергенів котів — Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7.

Серед 430 дітей було 256 хлопчиків (59,53 %) та 174 дівчинки (40,47 %). Середній вік становив $9,96 \pm 0,16$ року. Перебіг бронхіальної астми був оцінений як інтермітуючий у 124 (28,84 %) хворих, легкий персистуючий — у 192 (44,65 %), середньотяжкий персистуючий — у 88 (20,47 %), тяжкий — у 26 хворих (6,05 %). Контрольована астма була у 287 (66,74 %) дітей, тобто в 33,26 % мала місце частково контрольована та неконтрольована астма. Серед коморбідностей домінував алергічний риніт — у 336 (78,14 %) хворих. У 332 дітей (77,21 %) був постійний контакт із котом.

За даними шкірної алергологічної проби — прик-тест з екстрактом, стандартизованим за Fel d 1 (5000 BAU/mL), папула 3–7 мм спостерігалася у 136 пацієнтів (31,63 %), 8–12 мм — у 179 дітей (41,63 %), ≥ 13 мм — у 115 (26,74 %).

У всіх дітей за допомогою багатокомпонентної чипової молекулярної алергодіагностики, тесту ALEX² (Masco Array Diagnostics GmbH, Австрія) був проаналізований профіль сенсibiliзації до алергенів котів та профіль супутньої сенсibiliзації.

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Статистичний аналіз результатів дослідження був проведений у статистичному пакеті IBM SPSS Statistics Base (версія 22). Усі результати вважалися статистично значущими при значенні $p < 0,05$. Для оцінки кореляційного зв'язку між показниками використовувався коефіцієнт кореляції Пірсона для даних, розподіл яких не відрізняється від нормального, або Спірмена для даних, розподіл яких відрізняється від нормального. Для інтерпретації результатів кореляційного аналізу використовувалась шкала Чеддока: сила зв'язку визначалася за значенням коефіцієнту кореляції r (0,00–0,29 — дуже слабкий, 0,30–0,49 — слабкий, 0,50–0,69 — середній, 0,70–0,89 — сильний, 0,90–1,0 — дуже сильний); напрямок кореляційного зв'язку визначався за знаком при коефіцієнті кореляції (негативний чи позитивний).

Результати

Серед алергенів котів переважала сенсibiliзація до утероглобіну Fel d 1 — у 413 з 430 дітей з бронхіальною астмою (96,05 %). Сенсibiliзація до сироваткового альбуміну Fel d 2 мала місце у 29 осіб (6,74 %). Сенсibiliзація до ліпокаліну Fel d 4 мала місце у 93 дітей (21,63 %). IgE до ліпокаліну Fel d 7 виявлений у 111 хворих (25,81 %). Переважала сенсibiliзація до одного з вищезазначених алергенів котів — у 288 (66,98 %). Рідше — до двох, а саме у 86 дітей (20,0 %), трьох — 38 (8,84 %) та чотирьох алергенів котів — у 18 (4,19 %).

Проаналізовані комбінації різних алергенів котів у хворих, тобто поєднання сенсibiliзації в одного пацієнта до різних алергенів котів. При цьому переважала комбінація утероглобіну Fel d 1 та ліпокаліну Fel d 7 — у 48 (11,16 %). Поєднання Fel d 1 та Fel d 4 мало місце у 33 (7,67 %). Поєднання Fel d 1 та Fel d 2 — у 4 (0,93 %). Комбінація трьох алергенів Fel d 1, Fel d 4 та Fel d 7 спостерігалася у 33 (7,67 %), комбінація Fel d 2, Fel d 4 та Fel d 7 — в 1 (0,23 %), Fel d 1, Fel d 2 та Fel d 4 — в 1 (0,23 %), Fel d 1, Fel d 2 та Fel d 7 — у 3 (0,7 %), а чотирьох Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4 та Fel d 7 — у 18 (4,19 %) дітей.

Аналіз молекул, до яких були сенсibiliзовані пацієнти, привертає увагу до кореляційного зв'язку між сенсibiliзацією до Fel d 1 та сенсibiliзацією до Fel d 7 ($r = 0,254$; $p < 0,001$), до Fel d 2 та до Fel d 7 ($r = 0,324$; $p < 0,001$), до Fel d 2 та до Fel d 4 ($r = 0,355$; $p < 0,001$), до Fel d 4 та до Fel d 7 ($r = 0,418$; $p < 0,001$), сенсibiliзацією до Fel d 4 та сенсibiliзацією до головного алергену собаки Can f 1 ($r = 0,705$; $p < 0,001$).

Наявний сильний кореляційний зв'язок між сенсibiliзацією до Fel d 7 та кількістю алергенів котів ($r = 0,788$; $p < 0,001$). Взагалі поєднана сенсibiliзація до ліпокалінів Fel d 7 та Can f 1 мала місце у 100 дітей (23,26 %), показаний сильний кореляційний зв'язок між сенсibiliзацією до Fel d 7 та до Can f 1 ($r = 0,784$; $p < 0,001$). Кореляційний зв'язок між контролем астми та сенсibiliзацією до Fel d 7 є зворотним ($r = -0,341$; $p < 0,001$).

Крім того, при вивченні профілю сенсibiliзації в дітей із сенсibiliзацією до алергенів котів показано, що вони мали косенсibiliзацію до пилку, собаки, кліщів домашнього пилу, продуктів харчування тощо. Так, сенсibiliзація до вільхи Aln g 1 спостерігалася у 150 хворих (34,88 %), амброзії Amb a 1 — 210 (48,84 %), полину Art v 1 — 102 (23,72 %), берези Bet v 1 — 211 (49,07 %), тимофіївки лучної Phl p 1 — 188 (43,72 %), кліщів домашнього пилу Der f 1 — 118 (27,44 %), Der f 2 — 148 (27,44 %), Der p 1 — 113 (27,44 %), Der p 2 — 146 (33,95 %), Der p 23 — 120 (27,91 %), кролика Ory c 3 — 66 (15,35 %), собаки Can f 1 — 127 (29,53 %), Can f_Fd1 — 150 (34,88 %), коня Equ c 1 — 68 (15,81 %), селери Api g 1 — 95 (22,09 %), арахісу Ara h 8 — 94 (21,86 %), полуниці Fra a 1+3 — 143 (33,26 %), яблук Mal d 1 — у 135 (31,40 %) осіб.

Показаний кореляційний зв'язок між наявністю тяжкої астми та кількістю алергенів котів ($r = 0,264$; $p < 0,001$), сенсibiliзацією до трьох та більше алергенів котів ($r = 0,374$; $p < 0,001$), до трьох ліпокалінів Fel d 4, Fel d 7, Can f 1 ($r = 0,373$; $p < 0,001$).

Обговорення

Серед алергенів котів, за нашими даними, переважає сенсibilізація до Fel d 1, що узгоджується з результатами відомих досліджень [9–11, 13]. Серед інших алергенів котів до сьогодні недостатньо вивчене значення ліпокаліну Fel d 7, хоча описано високу його перехресну реактивність з основним собачим алергеном Can f 1 [14]. Нами показаний сильний кореляційний зв'язок між сенсibilізацією до Fel d 7 та сенсibilізацією до Can f 1, що пояснюється структурною схожістю між різними алергенами. Особливо важливу клінічну роль відіграють теоретичні відомості про вплив сенсibilізації до трьох та більше ліпокалінів на клінічний перебіг бронхіальної астми [15]. Нами доведений прямий кореляційний зв'язок між тяжкою астмою та сенсibilізацією до трьох ліпокалінів Fel d 4, Fel d 7, Can f 1 ($r = 0,373$; $p < 0,001$).

Крім того, у дослідженні показаний прямий кореляційний зв'язок між тяжкою астмою та кількістю алергенів котів, у тому числі сенсibilізацією до трьох та більше алергенів котів, а сенсibilізація до трьох алергенів має місце у 8,84 % хворих, це переважно комбінація Fel d 1, Fel d 4 та Fel d 7.

В цілому аналіз сенсibilізації до ліпокаліну Fel d 7 доцільно включати в перелік обстежень дитини з бронхіальною астмою, з урахуванням отриманих нами даних про статистично значущий зворотний кореляційний зв'язок між наявністю контролю астми та Fel d 7, що зустрічається в 25,81 %, що частіше, ніж Fel d 2 та Fel d 4. Щодо комбінації алергенів, то частіше він поєднується з іншим ліпокаліном кота Fel d 4, і, звичайно, із найбільш частим алергеном Fel d 1.

Щодо супутньої сенсibilізації, то показана роль Amb a 1 (амброзії), Bet v 1 (берези), Phl p 1 (тимопіївки лучної), Aln g 1 (вільхи), Der p 2 (клішів домашнього пилу), Can f_Fd1 та Can f 1 (собаки), Fra a 1+3 (полуниці), Mal d 1 (яблук), що слід інтерпретувати через призму їх клінічної значимості.

Висновки

1. У дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibilізацією до алергенів котів домінує сенсibilізація до утероглобіну Fel d 1. Сенсibilізація до ліпокаліну Fel d 7 виявлена у 25,81 %, і її вивчення доцільно включати в перелік обстежень дитини з бронхіальною астмою.

2. Переважає сенсibilізація до одного з алергенів котів, при цьому є прямий кореляційний зв'язок між тяжкою астмою та сенсibilізацією до кількох алергенів котів, зокрема до трьох алергенів та більше, переважно Fel d 1, Fel d 4 та Fel d 7.

3. Слід враховувати перехресну реактивність ліпокаліну котів Fel d 7 та основного собачого алергену Can f 1, клінічне значення при тяжкій бронхіальній астмі сенсibilізації до трьох ліпокалінів Fel d 4, Fel d 7, Can f 1.

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

Інформація про фінансування. Фінансування даного дослідження проводилося з державного бюджету. Впровадження НДР кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України «Особливості клінічного перебігу та лікування бронхіальної астми у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням» (2020–2022). Код державної реєстрації 0120U100804.

Список літератури

1. Reddel H.K. et al. *Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes*. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022 Jan. 10(1S). S1-S18. doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.001.
2. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Електронний ресурс]*. 2021. Режим доступу: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
3. Волосовець О.П., Ботьбот Ю.К., Кривопустов С.П. та ін. *Бронхіальна астма в дітей України: медико-екологічні паралелі захворюваності та поширеності. Медичні перспективи*. 2020. 3. 184-191. doi: 10.26641/2307-0404.2020.3.214861.
4. Волосовець О.П., Ботьбот Ю.К., Бекетова Г.В. та ін. *Алергічний марш у дітей України. Медичні перспективи*. 2021. 4. 181-188.
5. Наказ МОЗ України від 23.12.2021 № 2856 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» [Електронний ресурс]. 2021. Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/12/2021_2856_ukpmd_ba_dit.pdf
6. *Клінічна настанова, заснована на доказах «Бронхіальна астма»*. Державний експертний центр МОЗ України [Електронний ресурс]. 2021. Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/12/2021_09_14_kn_ba.pdf
7. Asaraj A. et al. *Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016 Mar. 137(3). 813-21.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.052.
8. Curin M., Hilger C. *Allergy to pets and new allergies to uncommon pets*. *Allergol. Select.* 2017 Aug 4. 1(2). 214-221. doi: 10.5414/ALX01842E.
9. Bonnet B., Messaoudi K., Jacomet F. et al. *An update on molecular cat allergens: Fel d 1 and what else? Chapter 1. Fel d 1, the major cat allergen*. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2018 Apr 10. 14. 14. doi: 10.1186/s13223-018-0239-8.
10. Chan S.K., Leung D.Y.M. *Dog and Cat Allergies: Current State of Diagnostic Approaches and Challenges*. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018 Mar. 10(2). 97-105. doi: 10.4168/aaair.2018.10.2.97.
11. Sparkes A.H. *Human allergy to cats: A review of the impact on cat ownership and relinquishment*. *J. Feline Med. Surg.* 2022 Jan. 24(1). 43-52. doi: 10.1177/1098612X211013016.
12. Matricardi P.M. et al. *EAACI Molecular Allergy User's Guide*. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016 May. 27. Suppl. 23. 1-250. doi: 10.1111/pai.12563.
13. Konradsen J.R. et al. *Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015 Mar. 135(3). 616-25. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.026.
14. Apostolovic D. et al. *The cat lipocalin Fel d 7 and its cross-reactivity with the dog lipocalin Can f 1*. *Allergy*. 2016 Oct. 71(10). 1490-5. doi: 10.1111/all.12955.
15. Dávila I. et al. *Consensus document on dog and cat allergy*. *Allergy*. 2018 Jun. 73(6). 1206-1222. doi: 10.1111/all.13391.

Отримано/Received 24.12.2021

Рецензовано/Revised 15.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 28.01.2022 ■

Information about author

Mariia Kryvopustova, MD, PhD student at the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: kryvopustova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7200-4703>

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

Information about funding. The study was government-sponsored. The implementation of scientific research of the Pediatrics Department 2 of Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine "Features of the Clinical Course and Treatment of Bronchial Asthma in Overweight and Obese Children" (2020–2022). State registration number 0120U100804.

M.V. Kryvopustova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Structure of sensitization and clinical course of asthma in school-age children sensitized to cat allergens

Abstract. Background. Asthma is an actual problem of modern pediatrics, and allergy to cats is important in its development. The study was aimed to investigate the structure of sensitization and features of the clinical course of asthma in school-age children sensitized to cat allergens. **Materials and methods.** The results of a study of 430 children aged 6–17 years with sensitization to cat allergens were analyzed. **Results.** Sensitization to Fel d 1 was detected in 96.05 % of patients, Fel d 2 — in 6.74 %, Fel d 4 — in 21.63 %, Fel d 7 — in 25.81 %. Sensitization to one of the allergens of cats prevailed, among the combinations — a combination of Fel d 1 and Fel d 7. Concomitant sensitization to pollen, dogs, house dust mites, food, etc. is also shown. There is a strong correlation between sensitization to Fel d 7 cat lipocalin and Can f 1 dog lipo-

calin. The correlation between the presence of severe asthma and the number of cat allergens, sensitization to three or more cat allergens, to three lipocalin Fel d 4, Fel d 7, Can f 1 is shown. **Conclusions.** In school-age children with asthma and sensitization to cat allergens, sensitization to uteroglobin Fel d 1 dominates. Sensitization to lipocalin Fel d 7 was detected in 25.81 % of cases. There is a direct correlation between the presence of severe asthma and the number of allergens in cats. The cross-reactivity of cat lipocalin Fel d 7 and the basic canine allergen Can f 1 should be considered. The clinical significance in severe asthma sensitization to three lipocalins Fel d 4, Fel d 7, Can f 1 is shown.

Keywords: cat allergens; bronchial asthma; children; sensitization

Особливості цереброінтестинальної взаємодії у дітей з розладами аутистичного спектра

Резюме. Актуальність. Взаємодія між центральною та ентеральною нервовими системами у дітей з розладами аутистичного спектра (РАС) визначає патофізіологічні механізми коморбідної патології травного тракту. **Мета:** аналіз цереброінтестинальної взаємодії з урахуванням ролі нейромедіаторів NSE та S-100 у дітей з РАС. **Матеріали та методи.** Обстежено 66 дітей із діагнозом РАС, з яких 45 мали супутні функціональні розлади органів травлення (ФРОТ), діагностовані відповідно до Римських критеріїв IV. Клінічні прояви РАС оцінювались за шкалою CARS. Сироваткову концентрацію нейромедіаторів вимірювали імунохімічним методом. Дослідження проведено із дотриманням принципів біоетики. **Результати.** За отриманими даними, у 68,2 % дітей з РАС виявлено супутні ФРОТ, серед яких функціональні розлади біліарного тракту (ФРБТ) становили 22,7 %, синдром подразненого кишечника (СПК) — 27,3 %, синтропні варіанти — 18,2 %. У ході дослідження простежено асоціації між тяжкістю перебігу РАС та наявністю ФРОТ, а саме СПК ($p = 0,004$), ФРБТ ($p = 0,009$), синтропними варіантами ФРОТ ($p = 0,041$). Перебіг РАС у дітей з ФРОТ супроводжувався підвищенням сироваткової концентрації NSE та S-100. При цьому рівень протеїну S-100 корелював із клінічними проявами ФРОТ (при СПК $r = 0,34$, при синтропії $r = 0,48$). **Висновки.** Особливості цереброінтестинальної взаємодії при РАС визначають високу частоту ФРОТ з переважанням СПК. Супутня патологія впливає на клінічні прояви РАС, обтяжуючи їх перебіг, особливо при синтропних ФРОТ. Залучення ентерогайальних структур за умов супутніх ФРОТ при РАС супроводжується підвищенням рівня нейромедіаторів NSE та S-100. Показано діагностичну значущість протеїну S-100 при СПК у дітей з РАС.

Ключові слова: діти; розлади аутистичного спектра; нейромедіатори; ентеральна нервова система

Вступ

Розлад аутистичного спектра (РАС) — це генетично обумовлений стан, при якому виникає дисрегуляція вегетативної іннервації, дискоординувана робота імунної системи, порушення метаболічних процесів, зміни функціональної активності мікробіому, що призводить до поведінкових та когнітивних змін [7, 21].

Сучасні наукові дослідження висвітлюють тісний двонаправлений взаємозв'язок між мозком та травною системою — вісь «мозок — кишечник — мікробіом» [17, 18]. Особливості взаємодії між центральною та ентеральною нервовими системами, з урахуванням притаманних РАС реакцій вегетативної дезадаптації,

підвищеної чутливості, ендogenous стресу, специфічних особистісних характеристик, харчової поведінки, вказують на виняткову значущість патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) при РАС [6, 16]. Процеси кишкової моторики, абсорбції, секреції та їх розлади лежать у сфері контролю автономної ентеральної нервової системи, водночас зазнаючи впливу з боку симпатичної та парасимпатичної мереж. Тому навіть за відсутності пошкодження нейрональної передачі центральна антиноцицептивна дисфункція може визначати розвиток вісцеральної гіпералгезії, яка є патогномонічною для різних типів функціональних розладів органів травлення (ФРОТ).

Отже, за оновленою версією Римських критеріїв (2016), порушення на осі «мозок — кишечник» вважається основним підґрунтям для розвитку ФРОТ.

Доведені загальні механізми патогенезу також пояснюють виникнення синдрому перехреста функціональних порушень, що характеризується одночасним перебігом кількох функціональних розладів або переходом з одного в інший. Літературні дані свідчать про високу частоту виявлення синтропних (перехресних) функціональних розладів ШКТ: у переважній більшості пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (СПК) діагностується функціональна диспепсія, майже у половини хворих із СПК виявляються порушення моторної функції біліарного тракту [28, 25]. Синтропія при ФРОТ асоціюється з більш тяжкими клінічними проявами і формує так званий феномен взаємного обтяження. Вочевидь, синтропні функціональні розлади не лише підтримують і посилюють дисрегуляцію діяльності ШКТ, а й призводять до виражених порушень у психоемоційній сфері, що за принципом порочного кола обтяжує перебіг ФРОТ, спричинює резистентність клінічної симптоматики. Означена ситуація відбивається на якості медичної допомоги, створює певні проблеми при визначенні ефективності терапевтичних заходів, що потребує пошуку та впровадження додаткових ефективних лікувально-діагностичних інструментів, зосереджених на процесах центральної та енте-ральної нейронної регуляції.

Представником центральної регуляції у кишечнику є енте-ральна нервова система (ЕНС), яка простягається від стравоходу до анального отвору і налічує в собі близько 100 млн клітин, що майже співпадає із кількістю нейронів спинного мозку, та складається з двох нервових сплетень: мейснерова та аурербахового. Високорозвинена ЕНС відіграє важливу роль у процесах регуляції гастроінтестинальної рухової та секреторної активності завдяки формуванню енте-ральної рефлексів і механізмів «пам'яті», синтетичній функції (вироблення близько 30 нейромедіаторів, подібних до нейромедіаторів центральної нервової системи (ЦНС)), продукції гормонів, участі в активації імунної відповіді та виникненні запальних реакцій, циркадних ритмів — можливості «занурюватись у сон» з характерною хвильовою активністю [8–10]. Структурним елементом ЕНС є гліальні клітини, що являють собою морфологічний та функціональний еквівалент астроцитів та мікроглії ЦНС і здатні експресувати низку біологічно активних метаболітів нервової системи [8–10].

Останніми роками функція енте-ральної гліальної клітини (ЕГК) розширилася від простої нутритивної підтримки кишкових нейронів до ролі основних учасників регуляції запальних подій у кишечнику. Подібно до астроцитів ЦНС, ЕГК фізіологічно експресують білок-нейромедіатор S-100 [10, 11, 13, 22]. У ЦНС надмірна експресія S-100 відповідає за ініціювання гліальної реакції шляхом вивільнення прозапальних медіаторів, які можуть мати шкідливий вплив на різноманітні процеси. Показано, що прозапальний ефект, опосередкований S-100, не обмежується лише мозком:

надмірна експресія S-100 пов'язана з виникненням та підтриманням запалення у кишечнику [10, 11, 13].

Поряд із S-100 важливим нейромедіатором є нейронспецифічна енолаза (NSE). Даний протеїн є формою гліколітичного ізоферменту енолази і вважається багатофункціональним білком [12, 14, 22]. Слід зазначити, що експресується NSE не лише у цитоплазмі нейронів та нейроендокринних клітинах гіпофізу, а й у щитоподібній залозі, легенях, підшлунковій залозі та кишечнику [12, 14], це вказує на його роль у багатьох патологічних процесах. На жаль, роботи, присвячені дослідженням ролі S-100 та NSE у процесах цереброінтестинальної взаємодії, досі поодинокі.

Відомо, що за умов ендегенного стресу нервові клітини потребують енергії та підвищення рівня регуляторних пептидів [19, 20]. Гіперпродукція нейромедіаторів, які беруть участь у процесах дозрівання та взаємодії нервових клітин, не лише дозволяє виявляти тонкі зсуви метаболічних розладів у нервовій системі, а й опосередковано вказує на наявність субклінічного запалення при функціональних розладах ШКТ. Означене вказує на доцільність дослідження особливостей цереброінтестинальних процесів у дітей з РАС з урахуванням показників S-100 та NSE.

Мета: аналіз цереброінтестинальної взаємодії з урахуванням ролі нейромедіаторів NSE та S-100 у дітей з РАС.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 66 дітей віком від 2 до 4 років із підтвердженим діагнозом РАС, середній вік пацієнтів становив $3,67 \pm 0,17$ року. Діти, хворі на РАС, були розподілені на 2 підгрупи: А — із супутніми ФРОТ (45 дітей), В — без супутньої патології травної системи (21 дитина). Гендерний склад досліджуваних груп виявився нерівномірним: хлопчиків було $62,10 \pm 4,85$ %, а дівчаток — $37,90 \pm 4,85$ %, $p < 0,05$. Критерії включення: підтверджений діагноз РАС, наявність інформованої згоди на участь у клінічному дослідженні. Критерії виключення: наявність органічної патології ЦНС (гостра енцефалопатія, дитячий церебральний параліч, епілепсія, генетичні захворювання з ураженням ЦНС), спадкові розлади метаболізму (фенілкетонурія, хвороба Вільсона тощо), захворювання ШКТ органічної природи (виразкова хвороба шлунка, гепатит, холецистит тощо).

Для оцінки ступеня клінічних проявів РАС у дітей було застосовано загальновизнану рейтингову шкалу Childhood autism rating scale (CARS) (Schopler et al., 1980, 1988), яка складається з 15 доменів, що характеризують поведінку, пов'язану з аутистичними розладами. Кожен домен оцінюється за шкалою від 1 до 4 балів, вищі бали вказують на більш тяжкий перебіг РАС. Сумарна кількість балів дозволяє визначити ступінь тяжкості процесу: до 30 балів — обстежена дитина перебуває в неаутичному діапазоні, 30–33 бали — аутизм легкого ступеня, 33–36 балів — аутизм середнього ступеня тяжкості, 37–60 балів — тяжкий аутизм.

Визначення сироваткової концентрації NSE та протеїну S-100 проводили імунохімічним способом із

електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) у сертифікованій лабораторії (GCLP 2011, ISO 9001:2000, сертифікат акредитації МОЗ України № 012850). Референтними показниками відповідно до стандартів лабораторії вважались: для NSE — від 0 до 16,3 нг/мл, для протеїну S-100 — від 0 до 0,105 мкг/л.

ФРОТ діагностували на підставі Римських критеріїв IV (2016). З урахуванням нововведень останнього перегляду окремо визначались явища синтропії (overlap syndrome) при ФРОТ, що характеризується залученням у патологічний процес двох і більше органів однієї системи [1, 2].

Включення дітей у дослідження здійснювалось за умов наявності письмової інформованої згоди батьків або офіційних опікунів пацієнтів, після надання детальної інформації щодо процедури та мети роботи.

Отримані цифрові дані опрацьовані статистично за допомогою комп'ютерного пакета програм Microsoft Excel. Статистична обробка даних передбачала оцінку нормальності розподілу даних. Безперервні та категоріальні змінні визначались як середнє значення (M), стандартне відхилення (m), відносне значення (%). Нормально розподілені числові змінні порівнювали із застосуванням незалежного вибіркового t-тесту. Чисельні змінні, які розподілялись ненормально, порівнювали із застосуванням U-критерію Манна — Уїтні. Для оцінки сили та напрямку кореляційного зв'язку розраховували коефіцієнт Спірмена (r). Під час аналізу таблиць спряженості pхп, а також при зіставленні часток у групах порівняння використовували χ^2 -критерій Пірсона та точний тест Фішера. Статистична значущість показників визначалася на рівні $p \leq 0,05$.

Результати

У $68,20 \pm 4,66$ % обстежених дітей з РАС виявлено ФРОТ. Вивчення структури супутніх ФРОТ продемонструвало, що РАС супроводжуються переважно функціональними розладами біліарного тракту (ФРБТ) — $22,70 \pm 4,19$ % (при цьому у $12,90 \pm 6,02$ % ФРБТ за

панкреатичним типом розладу сфінктера Одді) та СПК — $27,30 \pm 4,46$ % (із переважанням діареї — $18,20 \pm 3,86$ %, із переважанням запору — $9,10 \pm 2,88$ %). В окремих випадках (18,2 %) було діагностовано синтропні (перехресні) функціональні розлади травної системи. Так, наявні клінічні ознаки ФРБТ і СПК із запором та ФРБТ і СПК із діареєю виявлено в однакової кількості дітей з РАС ($9,10 \pm 2,88$ %) (рис. 1).

Для оцінки перебігу РАС за умов супутніх функціональних розладів органів травлення проводили порівняльний аналіз показників CARS в двох групах дітей. При цьому у групі В (РАС без супутніх ФРОТ) співвідношення легкий/середній ступінь : тяжкий ступінь становило $5,5 : 1,0$ ($85,00 \pm 3,57$ % та $15,40 \pm 3,61$ %, $p < 0,05$), що свідчило про переважання легких форм над тяжкими.

Подібне співвідношення у групі А (РАС із супутніми ФРОТ) становило $1,0 : 2,2$ ($31,1 \pm 4,63$ % та $68,9 \pm 4,63$ %, $p < 0,05$), що свідчило про зменшення кількості дітей з легким перебігом із одночасним збільшенням тяжких форм аутистичних розладів при супутніх ФРОТ.

Отримані результати демонстрували вірогідне переважання тяжких форм у групі А порівняно з групою В (рис. 2).

Для оцінки вираженості клінічних проявів у дітей з РАС проводили детальний аналіз за трьома доменами шкали CARS, які виявили максимальну кількість балів: емоційна відповідь, адаптація до змін та схильність до посилення нервового напруження та страхів.

При цьому у групі В не відмічалось вираженого зростання кількості балів за означеними доменами, незалежно від ступеня тяжкості РАС. Натомість у групі А кількість балів, отриманих за CARS, відповідала тяжкому перебігу РАС, що простежувалось (на рівні +4) переважно у таких доменах: підвищення емоційної відповіді — $85,00 \pm 10,50$ %, $p < 0,05$, порушення адаптації до змін — $90,00 \pm 8,83$ %, $p < 0,05$, схильність до посилення нервового напруження та страхів — $80,00 \pm 11,70$ %, $p < 0,05$.

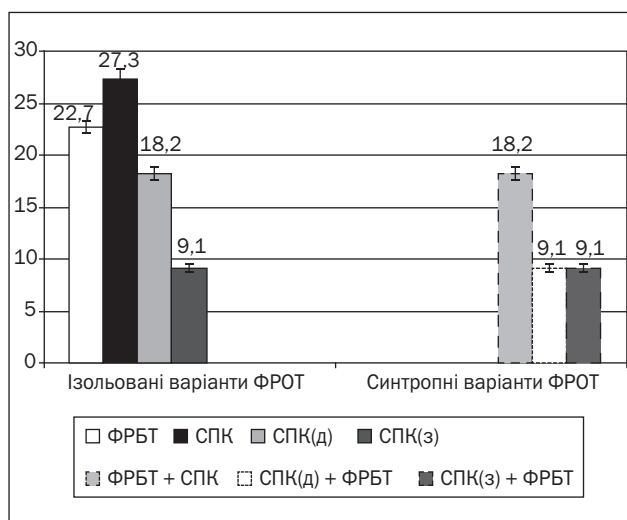


Рисунок 1. Структура та частота функціональних розладів органів травлення у дітей з РАС

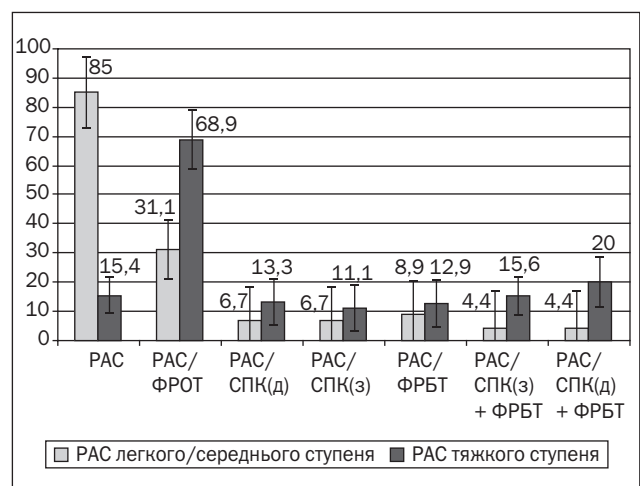


Рисунок 2. Ступені тяжкості РАС у дітей залежно від характеристик супутньої функціональної патології травної системи

Отже, за отриманими даними, перебіг РАС у дітей, які мали супутні ФРОТ, був більш тяжким. При зіставленні тяжкості аутистичних проявів у дітей груп порівняння виявлено статистично значущі відмінності залежно від варіанта ФРОТ: при СПК на рівні $p = 0,004$, при ФРБТ — $p = 0,009$, а за умов синтропії — $p = 0,041$.

У дітей групи А асоціативний зв'язок між тяжким перебігом РАС та супутніми ФРОТ було підтверджено за критерієм Кракссела — Волліса ($p < 0,001$). Характерно, що рівень асоціації варіював залежно від клінічних проявів ФРОТ і був найбільш високим при РАС із СПК ($p < 0,001$) та РАС із ФРБТ + СПК ($p < 0,001$), що збігалось із результатами аналізу шкали CARS, які демонстрували значущість (на рівні +4) доменів: підвищена емоційна відповідь — $35,71 \pm 20,50$ %, порушення адаптації — $42,00 \pm 4,94$ %, схильність до посилення нервового напруження та страхів — $57,14 \pm 21,6$ %. Вочевидь, супутні ФРОТ супроводжуються додатковими психоемоційними реакціями, що позначається на клінічних характеристиках аутистичних розладів.

Узагальнюючи особливості перебігу РАС, можна дійти висновку, що наявність синтропних ФРОТ свідчить про більш глибоке ураження на осі «мозок — кишечник», що клінічно відбивається підсиленням порушень комунікації і соціальної взаємодії, наростанням стереотипних рухів, негативізмом, а також реєструється за зсувами у психоемоційних та адаптаційних параметрах CARS.

З огляду на виявлені клінічні особливості та психоадаптаційні характеристики у дітей з РАС слід вважати, що супутні ФРОТ здатні підсилювати реакції ендогенного стресу у результаті неповного дозрівання нейрональних структур травної системи, розбалансування цереброінтестинальної взаємодії, активації прозапальних субстанцій, нейрометаболічних зсувів та процесів субклінічного запалення. Вочевидь, означені процеси супроводжуються залученням регуляторних нейромедіаторів, які можуть слугувати маркерами вираженості патологічних зсувів.

Проведений у роботі аналіз продемонстрував вірогідне підвищення рівня нейромедіаторів NSE та S-100 у дітей з РАС. При цьому детальне вивчення показників

NSE та S-100 з урахуванням супутніх ФРОТ дозволило окреслити певні особливості (табл. 1, 2).

Так, у дітей з РАС спостерігалось вірогідне підвищення рівня S-100 та NSE відносно референтних показників. Співставлення означених показників у групах порівняння показало, що концентрація протеїну S-100 виявилась вірогідно вищою у дітей із супутніми ФРОТ ($p < 0,05$).

У той же час рівень NSE, хоча і був дещо вищим у групі А ($20,7 \pm 7,1$ нг/мл), не виявив вірогідних відмінностей порівняно із групою В ($p = 0,163$).

Аналіз рівня нейромедіаторів у дітей з РАС залежно від нозологічної форми ФРОТ показав, що у пацієнтів із СПК спостерігалось більш істотне підвищення рівня S-100 ($0,35 \pm 0,12$ мкг/л) порівняно із ФРБТ ($0,13 \pm 0,06$ мкг/л, $p < 0,001$) (рис. 3). А за умов синтропії у дітей з РАС рівень S-100 виявився найбільш високим ($0,65 \pm 0,19$ мкг/л) і вірогідно відрізнявся від показників, отриманих при ізольованих формах, зокрема при ФРБТ ($p = 0,031$).

Проведений кореляційний аналіз підтвердив наявність прямого зв'язку між підвищенням концентрації S-100 та наявністю супутніх ФРОТ при РАС: СПК ($r = 0,34$); синтропії СПК + ФРБТ ($r = 0,48$).

При визначенні діагностичних характеристик показника S-100 у дітей з РАС було встановлено, що найбільшу діагностичну значущість за умов синтропних ФРОТ має його порогове значення (cut-off) на рівні $0,164$ мкг/л ($Se = 58,3$; $Sp = 53,7$).

Обговорення

Результати проведеного дослідження щодо цереброінтестинальної взаємодії при РАС співвідносяться із сучасними поглядами щодо важливості ідентифікації клінічних фенотипів РАС з урахуванням поєднаних станів для кращого розуміння патофізіології у різних пацієнтів та оптимізації терапевтичної тактики [3, 15, 28]. На сьогодні супутня патологія травної системи вважається найбільш поширеним соматичним станом при РАС. Результати низки масштабних досліджень вказують на запор як на основну проблему у хворих на РАС із супутньою гастроентерологічною патологією [3, 4, 26]. Деякі автори навіть пропонують виділяти окре-

Таблиця 1. Рівень S-100 у групах порівняння дітей з РАС

Група	S-100 (мкг/л)				P
	Референтне значення	Me	Q ₁ -Q ₃	n	
A	0,101 ± 0,050	0,190	0,120-0,580	45	< 0,001
B	0,101 ± 0,050	0,123	0,078-0,154	21	

Таблиця 2. Рівень NSE у групах порівняння дітей з РАС

Група	NSE (нг/мл)				P
	Референтне значення	Me	Q ₁ -Q ₃	n	
A	14,52 ± 0,47	20,73 ± 7,08	18,60-22,85	45	0,163
B	14,52 ± 0,47	18,04 ± 7,45	14,65-21,43	21	

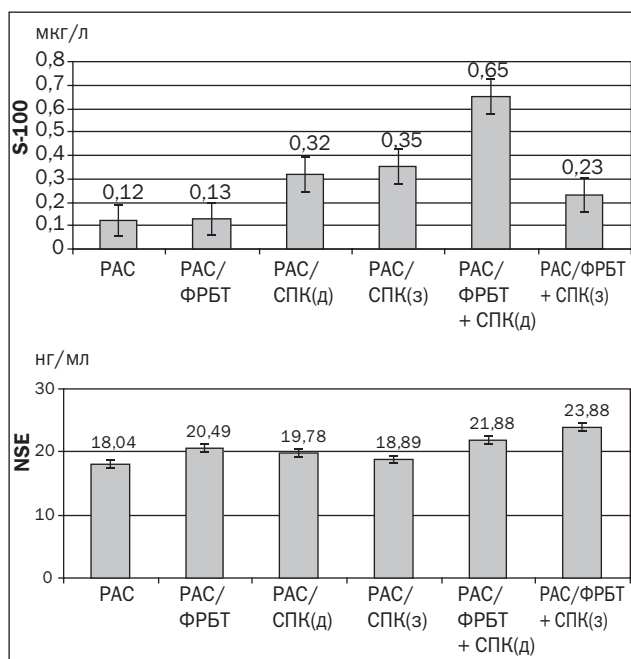


Рисунок 3. Рівень нейромедіаторів NSE та S-100 у дітей з РАС з урахуванням структури супутніх ФРОТ

мий «ендофенотип» хворих на РАС із патологією ШКТ та залучати відповідні коригуючі засоби для лікування хворих [5, 27, 28]. Особливістю даного дослідження є акцент на асоціації між синтропним характером супутньої патології ШКТ та тяжкістю перебігу.

Аналіз отриманих результатів показав підвищення концентрації NSE у всіх дітей із РАС. Ці результати можна обґрунтувати концепцією інтегративної фізіології, а саме асоціацією не тільки між нервовими, імунними процесами та травною системою, але і з метаболічною регуляцією та нейроендокринним впливом [23–25].

За умов РАС виявлено особливості концентрації нейропротеїну S-100 залежно від типу функціонального розладу ШКТ. Так, у дітей з РАС за відсутності ФРОТ рівень S-100 майже не змінювався, у дітей із ізольованим ФРБТ (без залучення кишечника) рівень S-100 значно не відрізнявся від такого, що встановлений у хворих на РАС без супутніх ФРОТ. Натомість значне підвищення рівня S-100 визначалося при аутистичних розладах, що перебігали на фоні синтропних порушень травної системи.

Отже, супутні ФРОТ обтяжують перебіг РАС у дітей, негативно впливаючи на процеси цереброінтестинальної взаємодії, що відбивається зміною концентрації регулюючих нейромедіаторів та клінічно проявляється посиленням поведінкових розладів, порушенням адаптаційних процесів, підвищенням емоційної відповіді та нервового напруження.

Висновки

1. Перебіг РАС у дітей характеризується високою частотою ($68,20 \pm 4,66$ %) функціональних розладів травної системи, у структурі яких домінують синдром подразненого кишечника ($27,30 \pm 4,46$ %), функціо-

нальні розлади біліарного тракту ($22,7 \pm 4,19$ %), синтропні функціональні порушення ($18,20 \pm 3,86$ %).

2. Наявність синтропних порушень травної системи обтяжує перебіг РАС, про що свідчить виявлений асоціативний зв'язок між ступенем тяжкості поведінкових розладів та функціональними порушеннями кишечника та біліарного тракту ($p < 0,001$).

3. Залучення ентерогліальних структур за умов супутніх ФРОТ при РАС супроводжується підвищенням рівня нейромедіаторів NSE ($p = 0,59$) та S-100 ($p < 0,001$). Показано діагностичну цінність протеїну S-100 при СПК та синтропних варіантах ФРОТ у дітей з РАС, що доводить значущість нейрональних систем у механізмах розвитку субклінічного запалення при функціональних розладах травної системи.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не має окремого додаткового фінансування та проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 2 Одеського національного медичного університету.

Інформація про внесок кожного автора. Стоєва Т.В. — дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; Браткова Л.Б., Соболева Х.Б., Крилов Є.Б., Щербак І.Г. — збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка статті; Тіткова О.В. — статистична обробка отриманих даних.

Список літератури

- Drossman D.A. *Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology*. 2016. S0016-5085(16)00223-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>
- Stoieva T.V., Dzhangiashvili O.V., Larionov O.P., Fedin M.V. *Peculiarities of syntropic functional disorders of the digestive system against the ground of connective tissue dysplasia. Deutscher Wissenschaftsberichter*. 2018. 1. 9-13. DOI: 10.19221/201813
- Penzol M.J., Salazar de Pablo G., Llorente C., Moreno C., Hernández P., Dorado M.L., Parellada M. *Functional Gastrointestinal Disease in Autism Spectrum Disorder: A Retrospective Descriptive Study in a Clinical Sample. Frontiers in psychiatry*. 2019. 10. 179. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00179>
- Fulceri F., Morelli M., Santocchi E., Cena H., Del Bianco T., Narzisi A., Calderoni S., Muratori F. *Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder. Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2016. 48(3). 248-254. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.11.026>
- Wasilewska J., Klukowski M. *Gastrointestinal symptoms and autism spectrum disorder: links and risks — a possible new overlap syndrome. Pediatric health, medicine and therapeutics*. 2015. 6. 153-166. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S85717>
- Lefter R., Ciobica A., Timofte D., Stanciu C., Trifan A. *A Descriptive Review on the Prevalence of Gastrointestinal Disturbances and Their Multiple Associations in Autism Spectrum Disorder. Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2019. 56(1). 11. <https://doi.org/10.3390/medicina56010011>
- Barrea C., Jadot A., Debray F.G., Vrancken G., Leroy P. *Comment j'explore... un trouble du spectre de l'autisme chez l'enfant [How I*

- explore... autism spectrum disorder in a child]. *Revue medicale de Liege*. 2021. 76(10). 761-767.
8. Grubišić V., Gulbransen B.D. Enteric glia: the most alimentary of all glia. *The Journal of physiology*. 2017. 595(2). 557-570. <https://doi.org/10.1113/JP271021>
9. Vergnolle N., Cirillo C. Neurons and Glia in the Enteric Nervous System and Epithelial Barrier Function. *Physiology (Bethesda, Md.)*. 2018. 33(4). 269-280. <https://doi.org/10.1152/physiol.00009.2018>
10. Rosenberg H.J., Rao M. Enteric glia in homeostasis and disease: From fundamental biology to human pathology. *iScience*. 2021. 24(8). 102863. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102863>
11. do Carmo Neto J.R., Braga Y., da Costa A., Lucio F.H., do Nascimento T.C., Dos Reis M.A., Celes M., de Oliveira F.A., Machado J.R., da Silva M.V. Biomarkers and Their Possible Functions in the Intestinal Microenvironment of Chagasic Megacolon: An Overview of the (Neuro) inflammatory Process. *Journal of immunology research*. 2021. 2021. 6668739. <https://doi.org/10.1155/2021/6668739>
12. Haque A., Polcyn R., Matzelle D., Banik N.L. New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection. *Brain sciences*. 2018. 8(2). 33. <https://doi.org/10.3390/brainsci8020033>
13. Zheng Z., Zheng P., Zou X. Peripheral Blood S100B Levels in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of autism and developmental disorders*. 2021. 51(8). 2569-2577. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04710-1>
14. Chen H., Chen Y., Zhong J.M. Detection and diagnostic value of serum NSE and S100B protein levels in patients with seizures associated with mild gastroenteritis: A retrospective observational study. *Medicine*. 2020. 99(48). e23439. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023439>
15. Toscano C.V.A., Carvalho H.M., Ferreira J.P. Exercise Effects for Children With Autism Spectrum Disorder: Metabolic Health, Autistic Traits, and Quality of Life. *Percept Mot. Skills*. 2018 Feb. 125(1). 126-146. doi: 10.1177/0031512517743823. Epub 2017 Dec 9. PMID: 29226773.
16. Cerdó T., Diéguez E., Campoy C. Early nutrition and gut microbiome: interrelationship between bacterial metabolism, immune system, brain structure, and neurodevelopment. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2019 Oct 1. 317(4). E617-E630. doi: 10.1152/ajpendo.00188.2019. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31361544.
17. Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaansen T.F.S., Boehme M. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol. Rev*. 2019 Oct 1. 99(4). 1877-2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018. PMID: 31460832.
18. Wang S., Harvey L., Martin R., van der Beek E.M., Knol J., Cryan J.F., Renes I.B. Targeting the gut microbiota to influence brain development and function in early life. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2018 Dec. 95. 191-201. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.09.002. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30195933.
19. El-Ansary A., Hassan W.M., Daghestani M., Al-Ayadhi L., Ben Bacha A. Preliminary evaluation of a novel nine-biomarker profile for the prediction of autism spectrum disorder. *PLoS One*. 2020 Jan 16. 15(1). e0227626. doi: 10.1371/journal.pone.0227626. PMID: 31945130; PMCID: PMC6964874.
20. Hewitson L., Mathews J.A., Devlin M., Schutte C., Lee J., German D.C. Blood biomarker discovery for autism spectrum disorder: A proteomic analysis. *PLoS One*. 2021 Feb 24. 16(2). e0246581. doi: 10.1371/journal.pone.0246581. PMID: 33626076; PMCID: PMC7904196.
21. Hyman S.L., Levy S.E., Myers S.M. Council on children with disabilities, section on developmental and behavioral pediatrics. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020 Jan. 145(1). e20193447. doi: 10.1542/peds.2019-3447. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31843864.
22. Ayaydin H., Kirmir A., Çelik H., Akaltun İ., Koyuncu İ., Bilgen Ulgar Ş. High Serum Levels of Serum 100 Beta Protein, Neuron-specific Enolase, Tau, Active Caspase-3, M30 and M65 in Children with Autism Spectrum Disorders. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci*. 2020 May 31. 18(2). 270-278. doi: 10.9758/cpn.2020.18.2.270. PMID: 32329316; PMCID: PMC7242104.
23. Lázaro C.P., Pondé M.P., Rodrigues L.E. Opioid peptides and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorders. *Braz. J. Psychiatry*. 2016 Jul-Sep. 38(3). 243-6. doi: 10.1590/1516-4446-2015-1777. Epub 2016 Jun 14. PMID: 27304256; PMCID: PMC7194264.
24. Pandol S. The Future of Physiology: 2020 and Beyond. *Front Physiol*. 2021 Apr 12. 12. 674951. doi: 10.3389/fphys.2021.674951. Erratum in: *Front Physiol*. 2021 Sep 29. 12. 776954. PMID: 33912078; PMCID: PMC8075049.
25. Liddle R.A. Neuropods. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol*. 2019. 7(4). 739-747. doi: 10.1016/j.jcmgh.2019.01.006. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30710726; PMCID: PMC6463090.
26. Restrepo B., Angkustsiri K., Taylor S.L., Rogers S.J., Cabral J., Heath B. et al. Developmental-behavioral profiles in children with autism spectrum disorder and co-occurring gastrointestinal symptoms. *Autism Res*. 2020 Oct. 13(10). 1778-1789. doi: 10.1002/aur.2354. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32767543; PMCID: PMC7689713.
27. Garcia-Gutierrez E., Narbad A., Rodríguez J.M. Autism Spectrum Disorder Associated With Gut Microbiota at Immune, Metabolomic, and Neuroactive Level. *Front Neurosci*. 2020 Oct 8. 14. 578666. doi: 10.3389/fnins.2020.578666. PMID: 33117122; PMCID: PMC7578228.
28. Al-Beltagi M. Autism medical comorbidities. *World J. Clin. Pediatr*. 2021 May 9. 10(3). 15-28. doi: 10.5409/wjcp.v10.i3.15. PMID: 33972922; PMCID: PMC8085719.

Отримано/Received 11.01.2022

Рецензовано/Revised 21.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 26.01.2022 ■

Information about authors

Tetiana Stoieva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 2, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: freesias@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9206-9827>

Liubov Bratkova, MD, Assistant at the Department of Pediatrics 2, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: lubaka85@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3548-559X>

Olena Titkova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: elenatitkova555@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8697-0950>

Kh.B. Soboleva, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

E.M. Krulov, Children's special (specialized) sanatorium "Zelena Girka" of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, Ukraine

I.H. Scherbak, Children's special (specialized) sanatorium "Zelena Girka" of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, Ukraine

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

Funding information. The research was not sponsored separately and is a part of scientific research work of the Department of Pediatrics 2 of Odessa National Medical University.

Authors' contribution. Stoieva T.V. — design of the study, analysis of the data obtained; Bratkova L.B., Soboleva Kh.B., Krylov E.B., Scherbak I.H. — collecting the material, analysis of the data obtained, preparing the article; Titkova O.V. — statistical processing of the data obtained.

T.V. Stoieva¹, L.B. Bratkova¹, O.V. Titkova¹, Kh.B. Soboleva¹, E.M. Krylov², I.H. Scherbak²

¹Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

²Children's Special (Specialized) Sanatorium "Zelena Girka" of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, Ukraine

Cerebral intestinal interaction in children with autism spectrum disorder

Abstract. Background. Autism spectrum disorders (ASD) in children are associated with features of neuropsychological development, characterized by socio-communicative, emotional, and behavioral problems. The processes of interaction between the central and enteric nervous systems, taking into account the inherent RAS reactions of autonomic maladaptation, endogenous stress, eating behavior determine the pathophysiological mechanisms underlying the comorbid pathology of the digestive system. The study was aimed to analyze the cerebral intestinal interaction signs in children with ASD, taking into account the role of NSE and S-100 neurotransmitters. **Materials and methods.** Sixty-six children with ASD were examined, out of which 45 children had concomitant functional disorders of the digestive system (FDDS). Clinical manifestations of ASD were assessed by the CARS scale; FDDS was diagnosed based on the Rome IV criteria. Serum levels of NSE neurotransmitters and S-100 protein were measured immunochemically. The patients were examined after obtaining informed consent in compliance with the principles of bioethics. **Results.** According to the data obtained in children with ASD, the frequency of concomitant FDDS is 68.20 %. In this case, ASD in combination with functional disorders of the biliary tract (FDBT)

is observed in 22.7 %, with irritable bowel syndrome (IBS) — in 27.30 %, with syntropic FDDS — in 18.20 % of patients. The study traced the association between severe ASD and concomitant FDDS, in particular ASD with isolated IBS ($p = 0.004$), ASD with isolated FDBT ($p = 0.009$), ASD with syntropic functional disorders ($p = 0.041$). Increased serum concentrations of the NSE and S-100 neurotransmitters have been observed in children with concomitant FDDS. The level of S-100 protein and clinical manifestations of FDDS reveal a correlation, the degree of which increases in the following sequence: IBS ($r = 0.34$), and syntropic FDDS ($r = 0.48$). **Conclusions.** Peculiarities of cerebral intestinal interactions in ASD determine the high frequency of FDDS, in the structure of which IBS dominated. The presence of concomitant pathology impacts the clinical manifestations of ASD, complicating its course to a greater extent in cases of syntropic FDDS. Involvement of enteric glial structures in ASD is accompanied by the NSE and S-100 neurotransmitters level increase on the background of concomitant FDDS. The diagnostic value of S-100 protein in IBS in children with ASD is shown.

Keywords: children; autism spectrum disorders; neurotransmitters; enteric nervous system



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

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

Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

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

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

БУКВАМЕД
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

Гопантенат кальцію 250 та 500 мг КОГНУМ



Психо-емоційні порушення

Девіантна поведінка

Зниження інтелектуального потенціала

Соціальна дезадаптація

Порушення пізнавальної діяльності

Труднощі шкільного навчання



- **Збалансований ноотроп** (помірна седативна дія, м'який стимулюючий ефект)¹
- **Нейропротектор з багатограниними ефектами**^{1, 2}
- **Унікальний механізм дії** (природний метаболіт ГАМК, легко проникає через ГЕБ)^{1, 2}
- **Ефективний коректор соціальної адаптації** (використовується в педіатрії)²
- **Сприяє нормалізації ГАМК при хронічній алкогольній інтоксикації і подальшій відміні етанолу**²



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

1. Новости медицины и фармации № 20 (522), ноябрь, 2014. «ВОЗМОЖНОСТИ ДАЛЬНЕЙШЕЙ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ФАРМАКОПРОФИЛАКТИКИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ», д.м.н., проф. С.Г. Бурчинский. ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев.
2. Инструкция препарата Когнум.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13717/01/01, UA/13717/01/02 від 03.07.14.

Інформація надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

УДК 159.9:616 (063)

Мартинюк В.Ю., Борщенко Т.В., Майструк О.А.

ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

Когнум як м'який соціальний адаптоген для корекції проявів шкільної дезадаптації

Резюме. *Актуальність.* При вивченні ролі нейропсихіатричних розладів у формуванні шкільної дезадаптації у дітей визначено вплив мінімальної мозкової дисфункції. Це збірне поняття, яке складається з відносно легких, клінічно недиференційованих нейропсихічних синдромів, поведінкових та рухових порушень у дітей у процесі їх розвитку. **Мета дослідження:** аналіз ефективності залучення соціальних адаптогенів вітамінного походження (лікарський засіб Когнум) до комплексу корекційних заходів медико-педагогічного спрямування у дітей з мінімальною мозковою дисфункцією. **Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 32 дитини віком від 7 до 12 років з клінічними ознаками мінімальної мозкової дисфункції, з переважанням проявів гіперактивної поведінки та порушенням функції уваги. Пацієнти були розділені на дві групи: основна — 16 дітей, яким був призначений Когнум, та контрольна група — 16 дітей. Курс лікування становив не менше ніж 90 днів. Дітям 7–10 років препарат призначався по 1 таблетці (250 мг) 3 рази на добу; дітям 10–12 років — по 1 таблетці 4 рази на добу. **Результати.** За якісними характеристиками виявлені позитивні зміни в окремих проявах психічних функцій (увага, особливості сприйняття інформації, поведінково-емоційні реакції). У 13 з 16 дітей, які отримали курсове лікування лікарським засобом Когнум, послабилися гіперактивні прояви. За кількісними результатами тестів зміни були незначними (у межах стандартної похибки). **Висновки.** Дітям з органічним ураженням нервової системи (церебральний параліч) та з наявними коморбідними симптомами у вигляді гіперактивної поведінки, порушення функції уваги, астеничними проявами, а також дітям перших класів загальноосвітньої школи з клінічними ознаками мінімальної мозкової дисфункції доцільно призначати м'які соціальні адаптогени вітамінного походження (Когнум).

Ключові слова: мінімальна мозкова дисфункція; лікування; діти; адаптогени

Вступ

Дослідження вітчизняних і зарубіжних авторів свідчать про достатньо високу частку (17–30 %) дітей перших класів загальноосвітніх шкіл, у яких виявлена неуспішність у навчанні, що супроводжується порушенням соціального функціонування та шкільною дезадаптацією [2, 6].

Серед етіологічних чинників шкільної дезадаптації виділяють: біологічні — резидуально-органічна недостатність ЦНС, переважно в межах мінімальної мозкової дисфункції (ММД); психологічні — неналежне виховання в родині, неправильний підбір форм і методів співпраці учня і вчителя, некоректна поведінка вчите-

ля в класі; соціальні — надмірна вимогливість стандартів поведінки учня в школі, велика перевантаженість шкільної програми, часті зміни школи, гіпертрофова на оцінна позиція школи стосовно учня. Останніми роками простежується несприятливий вплив пандемії COVID-19 на форму і зміст навчального процесу [6].

При вивченні ролі нейропсихіатричних розладів у формуванні шкільної дезадаптації у дітей, які навчались у молодших класах, визначено вплив мінімальної мозкової дисфункції. Клінічні ознаки ММД були виявлені більше ніж у половини школярів зі шкільною дезадаптацією. З них у 24 % діагностований гіперкінетичний розлад з дефіцитом уваги [6].

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Мартинюк Володимир Юрійович, завідувач кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи Міністерства охорони здоров'я України», вул. Богатирська, 30, м. Київ, 04209, Україна; e-mail: ukmedcentr@gmail.com

For correspondence: V. Martynuk, Head of Department of pediatric neurology and medical rehabilitation, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, State Institution "Ukrainian Medical rehabilitation center for children with organic disorders of the nervous system of the Ministry of Health of Ukraine", Bogatyrskaya st., 30, Kyiv, 04209, Ukraine; e-mail: ukmedcentr@gmail.com

Мінімальна мозкова дисфункція — це збірне поняття, яке складається з відносно легких, клінічно недиференційованих нейропсихічних синдромів, поведінкових та рухових порушень у дітей у процесі їх розвитку. ММД розглядається в межах дизонтогенетичних форм патології як дифузна церебральна дизрегуляція, що зумовлена затримкою дозрівання асоціативних зв'язків між різними відділами ЦНС, дефіцитарністю інгібіторних систем переважно в префронтальній корі головного мозку й характеризується віковою незрілістю окремих вищих психічних функцій та їх дисгармонійним розвитком [4].

У клінічній практиці ММД проявляється церебрастенічним синдромом, синдромом вегетативних дисфункцій, психосоматичними та соматоформними розладами. Також ММД притаманні затримка психічного та мовленнєвого розвитку, специфічні парціальні розлади психічного розвитку, гіперактивність та гіпоактивність, порушення окремих психічних процесів (розлади уваги, просторового уявлення та конструктивного мислення, порушення сну, тики, енурез, заїкання, специфічні розлади поведінки тощо).

Серед неврологічних проявів ММД найчастіше трапляються розлади координації рухів, утруднення під час виконання дрібних і точних рухів, зокрема в разі написання букв, цифр. У неврологічному статусі виявляється розсіяна мікросимптоматика. Ці прояви можна трактувати як дифузну або мозаїчну недостатність інтегральної регуляції функцій рухових систем головного мозку, переважно тонкої моторики.

Серед інших ознак ММД є такі: підвищена розумова виснажливність, труднощі в запам'ятовуванні нового матеріалу, навчанні, відволікання уваги, негативне ставлення до шуму, яскравого світла, спеки та духоти, заколисування у транспорті, поява запаморочення. Можливий головний біль, перезбудження дитини до кінця дня перебування в дитячому закладі.

Важливо підкреслити, що із сучасних позицій ММД розглядається не лише як прояв раннього органічного ушкодження ЦНС, зокрема й перинатального, а як наслідок генетично детермінованої патології переважно транзиторних нейропсихічних систем головного мозку. З віковим дозріванням дитини клінічні ознаки ММД мають тенденцію до суттєвого зменшення [4, 5].

У дітей з гіперактивною поведінкою висока рухова активність та дефіцит уваги частіше виділяються як основні ознаки, водночас характерними рисами цього патологічного прояву також є агресивність, імпульсивність, упертість, часта зміна настрою, труднощі у спілкуванні та навчанні, проблеми з соціалізацією, шкільною адаптацією [1, 5].

Мета роботи: аналіз ефективності залучення соціальних адаптогенів вітамінного походження (лікарський засіб (ЛЗ) Когнум) до комплексу корекційних заходів медико-педагогічного спрямування у дітей з ММД.

Матеріали та методи

Критеріями відбору стали діти, які мали проблеми з поведінкою, моторною розгальмованістю, сенситивними проявами, порушенням уваги, недостатністю

соціалізації, організацією та самоконтролем, тривожними проявами, проблеми з навчанням та засвоєнням знань, що призводило до шкільної дезадаптації.

У дослідженні брали участь 32 дитини віком від 7 до 12 років з клінічними ознаками мінімальної мозкової дисфункції, з переважанням проявів гіперактивної поведінки та порушенням функції уваги. Діти отримували лікування в ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи Міністерства охорони здоров'я України». Пацієнти були розділені на дві групи: основна — 16 дітей (серед них 3 дівчинки, 13 хлопчиків), яким був призначений ЛЗ Когнум, та контрольна група — 16 дітей (серед них 2 дівчинки, 14 хлопчиків). Курс лікування ЛЗ Когнум для кожного пацієнта підбирався індивідуально та становив не менше ніж 90 днів. Дітям 7–10 років препарат призначався по 1 таблетці (250 мг) 3 рази на добу; дітям 10–12 років — по 1 таблетці 4 рази на добу.

Батькам потенційних учасників дослідження були пояснені умови їх участі в дослідженні, а також надана для ознайомлення інструкція для медичного застосування ЛЗ Когнум. Після прийняття позитивного рішення батьками пацієнтів про участь їм було запропоновано підписати інформовану згоду на участь у дослідженні.

Когнум (Cognum) — кальцієва сіль гопантенової кислоти (вітамін B₃).

Фармакологічні властивості (3)

1. Нейромедіаторна дія:

— пряма дія на ГАМК-Б-рецептор — каналний комплекс, що сприяє пролонгованій нормалізації глутамат/ГАМК співвідношення в ЦНС та клінічно супроводжується помірним седативним ефектом, зменшує прояви гіперактивності;

— активація холінергічних рецепторів (М-холінорецепторів), що супроводжується м'яким психостимулюючим ефектом та сприяє поліпшенню процесів навчання та функцій уваги й пам'яті;

— активація дофамінергічних (D2) рецепторів, що позитивно впливає на підвищення працездатності та зменшення астеничних проявів.

2. Нейрометаболична дія

У процесі метаболізму (цикл Кребса) пантотен трансформується в пантетин, який є складовою коферменту А. Активація системи коферменту А стимулює процеси анаболізму в нейронах, що сприяє підвищенню утилізації глюкози і кровопостачання головного мозку.

Дизайн дослідження

1. Відбір дітей за характерними функціональними ознаками, що відповідають критеріям дитини з гіперактивною поведінкою.

2. Методики: загальноклінічні, нейрофізіологічні, психологічні тести, діагностичні шкали.

Пацієнти обстежувалися за тестами та опитувальниками: Peds QL (педіатричний опитувальник якості життя); ДВОР (діагностика вад особистісного розви-

тку); опитувальник Ахенбаха (вивчення поведінки дітей та підлітків 4–16 років); критерії гіперактивної дитини — П. Бейкер і М. Алворд (на стадії відбору); проводилася клінічна бесіда з батьками (метод отримання інформації про індивідуальні прояви особистості дитини та психічний стан).

Частота проведення зустрічей з батьками та дитиною: до початку дослідження, після завершення дослідження, у разі необхідності під час курсу лікування. Критерієм вираженості прояву є значення тестів середнього рівня або високий рівень вираженості ознаки, згідно з даними в балах кожного проведеного тесту.

Результати та обговорення

За тестами у дітей основної та контрольної групи здебільшого були виявлені функціональні порушення:

- недостатність уваги (проблеми зосередження, розсіяність, швидке переключення) — 82 %;
- поведінкові порушення (гіперактивні, імпульсивні, розгальмовані прояви поведінки) — 74 %;
- емоційні прояви (афективні вибухи, сенситивність, різкі зміни настрою, тривожність, невпевненість) — 78 %;
- агресія (переважно як захисна реакція) — 21 %;
- проблеми з навчанням — 62 %;
- порушення сну — 14 %;
- порушення соціалізації та побутової адаптації — 52 %.

Під час опитування батьків (клінічна бесіда):

- порушення поведінки (дитина занадто активна, увесь час рухається, часто розпочата нею діяльність не виконується до кінця, рухлива навіть уві сні);
- порушення сприйняття та уваги (дитина не реагує на інструкції, реагує частково, не може зосередитися на навчанні, виконанні деяких побутових інструкцій без контролю батьків);
- наявні проблеми з емоційно-вольовою сферою (занадто бурхливі емоції, які дитина не звикла стримувати, слабо контролює спонукання до дії, нівелюючи соціальні правила).

Наприкінці курсового лікування ЛЗ Когнум за батьківською оцінкою (метод клінічної бесіди) виявлено наступне:

- дитина стала більш посидючою, може довго займатися монотонною роботою, зникла вибухова поведінка;
- краще зосереджується під час виконання уроків, самостійно виконує їх, не потребує частого спонукання та підганяння (зменшилися розсіяність і відволікання уваги);
- самостійно засинає, зменшилися невротичні прояви;
- з'явилася зацікавленість уроками та спільною діяльністю з батьками;
- зменшилися імпульсивні прояви поведінки, дитина почала спокійніше реагувати на зауваження;
- з'явилися нові друзі.

За кількісними результатами тестів зміни незначні (у межах стандартної похибки), а за якісними ха-

рактеристиками виявлені позитивні зміни в окремих проявах психічних функцій дитини (увага, особливості сприйняття інформації, поведінково-емоційні реакції).

У 13 з 16 дітей, які отримали курсове лікування ЛЗ Когнум, послабилися гіперактивні прояви:

- поліпшилося зосередження уваги (утримання інструкцій у пам'яті під час реалізації, знизилась розсіяність);
- збільшився час спокійного сидіння на уроках та сприйняття навчального матеріалу;
- поліпшилося сприйняття інструкцій та їх виконання;
- агресивні прояви стали менш інтенсивними й швидко згасали;
- поліпшилися загалом навчальний процес і ставлення до нього (особливо у дівчаток);
- діти стали спокійніші не стільки в руховому прояві, скільки в емоційному реагуванні на проблеми;
- з'явилася мотивація щодо пізнання нового чи вдосконалення (наполегливість змінила емоційні вибухи та імпульсивні реакції — дитина може довго виконувати завдання, яке не вдавалося до цього часу).

Три дитини не завершили курсове лікування ЛЗ Когнум з різних причин. В одній з них відмічені скарги на нудоту та загострення нейропсихічної симптоматики.

У дітей контрольної групи після проведеної курсової психолого-педагогічної корекції також були відмічені позитивні зміни в нейропсихічному статусі, однак їх тривалість та ступінь вираженості були меншими порівняно з дітьми основної групи.

Висновки

— У дітей вікової категорії від 7 до 12 років з клінічними проявами гіперактивності й дефіциту уваги в комплексі лікувально-реабілітаційних заходів необхідно розглядати можливість призначення курсом не менше ніж 3 місяці нейроадаптогенів, а саме ноотропоподібного препарату — кальцієвої солі гопантевої кислоти (ЛЗ Когнум).

— Дітям з органічним ураженням нервової системи (церебральний параліч) та з наявними коморбідними симптомами у вигляді гіперактивної поведінки, порушення функції уваги, астеничними проявами доцільно до індивідуальної програми реабілітації додавати препарати адитивного спрямування, зокрема лікарські засоби з комплексним механізмом дії (ЛЗ Когнум).

— Дітям перших класів загальноосвітньої школи з клінічними ознаками мінімальної мозкової дисфункції, у яких виявлені неуспішність у навчанні, порушення соціального функціонування та прояви шкільної дезадаптації, у комплексі корекційних заходів медико-педагогічного спрямування можуть бути рекомендовані м'які соціальні адаптогени вітамінного походження (ЛЗ Когнум).

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

Список літератури

1. Заваденко Н.Н. Как понять ребенка: дети с гиперактивностью и дефицитом внимания. Москва: Школа пресс, 2004. 128 с.
2. Квашина Л.В. та ін. Можливості комплексної корекції проявів шкільної дезадаптації в дітей молодшого шкільного віку. *Здоров'я дитини*. 2019. Т. 14. № 2. С. 19-24.
3. Мамчур В.Й. Осознанный выбор церебропротектора витаминного происхождения: фокус на Когнум. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2019. № 2(104). С. 75-78.
4. Мартинюк В.Ю., Зінченко С.М. Мінімальна мозкова дисфункція. Київ: Інтермед, 2011. 168 с.

5. Марценковський І.А., Ткачова О.В. Гіперкінетичний розлад у дітей дошкільного і молодшого шкільного віку (принципи діагностики й терапії). *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2007. № 3. С. 40-44.

6. Чутко Л.С. Школьная дезадаптация в клинической практике детского невролога. Санкт-Петербург, 2006. 56 с.

Отримано/Received 08.04.2022

Рецензовано/Revised 20.04.2022

Прийнято до друку/Accepted 03.05.2022 ■

V.Yu. Martyniuk, T.V. Borshenko, O.A. Maistryk
State Institution "Ukrainian Medical rehabilitation center for children with organic disorders of the nervous system of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Cognum as a mild adaptogen for correction of school disadaptation

Abstract. Background. In studying the role of neuropsychiatric disorders in the formation of school disadaptation in children was detected the influence of minimal brain dysfunction, a collective concept consisting of relatively mild, clinically undifferentiated neuropsychiatric syndromes, behavioral and motor disorders in children during their development. The purpose of the study was the analysis of the effectiveness of involving social adaptogens of vitamin origin (Cognum) in a complex of corrective measures for medical and pedagogical orientation of children with minimal brain dysfunction. **Materials and methods.** The study involved 32 children of 7 to 12 years old with clinical signs of minimal brain dysfunction, with a predominance of hyperactive behavior and impaired attention. Patients were divided into two groups: the main group — 16 children who were treated with Cognum, and the control group — 16 children. The course of treatment continued at least 90 days. For

children 7–10 years was prescribed 1 tablet (250 mg) 3 times a day; for children 10–12 years 1 tablet 4 times a day. **Results.** Qualitative characteristics revealed positive changes in some manifestations of mental functions (attention, features of information perception, behavioral and emotional reactions). In 13 of the 16 children who received a course of treatment with Cognum, hyperactive symptoms decreased. According to the quantitative results of the tests, the changes were not significant (within the standard error). **Conclusions.** Children with organic pathology of the nervous system (cerebral palsy) and with comorbid symptoms such as hyperactive behavior, attention deficit disorder, asthenia, as well as children of the first grade of secondary school with clinical signs of minimal brain dysfunction should be prescribed mild social adaptogens (Cognum). **Keywords:** minimal brain dysfunction; treatment; children; adaptogens



Диннік В.О.¹, Водолажський М.Л.¹, Сидоренко Т.П.^{1,2}, Фоміна Т.В.¹, Кошман Т.В.¹

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Актуальні питання дослідницького процесу як складової охорони репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків

Резюме. *Актуальність.* Надзвичайно важливим для медичної спільноти є проведення наукових досліджень з актуальних питань фізіології, патології становлення статевої системи організму та організації медико-профілактичних заходів із збереження репродуктивного потенціалу молоді. *Мета.* Удосконалення науково-інформаційного забезпечення фахівців галузі охорони здоров'я дітей та підлітків з дитячої гінекології. *Матеріали та методи.* Публікації науково-дослідних і дисертаційних робіт, проведених в Україні у 2010–2020 рр. за напрямом «Дитяча гінекологія»; у наукових журналах, що присвячені актуальним питанням репродуктивного здоров'я жіночого населення; статистичні матеріали МОЗ України з аналізу демографічних процесів. Для їх аналізу використовувались методи інформаційної аналітики. *Результати.* В Україні стабільно виконуються дослідницькі роботи з актуальних питань дитячої гінекології. За досліджуваній період (2010–2020 рр.) проведено 23 науково-дослідні роботи та 26 дисертаційних робіт. За їх виконанням опубліковано 195 статей, 196 тез доповідей у збірниках науково-практичних конференцій, 6 книжкових видань, 12 методичних рекомендацій, 11 інформаційних листів, 39 патентів на винаходи та корисні моделі, 16 свідоцтв про реєстрацію авторського права. Тематичну спрямованість дослідницьких робіт представлено таким чином: патофізіологічні механізми формування порушень менструальної функції у дівчат підліткового віку; розлади менструальної функції у віковому аспекті; вплив соціально-економічних умов на формування репродуктивної системи дівчат і дівчинок; нові медичні технології у сфері репродуктивного здоров'я. Зафіксовано тенденцію до погіршення стану соматичного здоров'я дівчат-підлітків; виявлено тенденцію до зростання захворюваності на інфекційні хвороби статевих органів у дівчат. *Висновки.* Подальші дослідження щодо вивчення механізмів розвитку гінекологічних захворювань у пацієнток підліткового віку в умовах сучасного соціуму дозволять удосконалити систему профілактично-реабілітаційних заходів щодо збереження репродуктивного потенціалу та підвищити якість життя хворих із розладами функції статевої системи.

Ключові слова: дівчата-підлітки; дитяча гінекологія; репродуктивне здоров'я

Вступ

Охорона здоров'я підростаючого покоління є пріоритетним завданням держави. Особливу увагу медичної спільноти привертають проблеми медичного забезпечення жіночого контингенту, особливо дівчат та дівчаток-підлітків. Тому у цьому аспекті важливим є проведення наукових досліджень з актуальних питань

фізіології, патології зростаючого організму, організації заходів із збереження репродуктивного потенціалу молоді як складової медичного забезпечення підростаючого покоління [1–3].

Суспільно-політичні зміни, що відбулися останніми десятиліттями в Україні, супроводжувалися істотною трансформацією якості і способу життя, рівня здоров'я,

у тому числі і репродуктивного, переглядом репродуктивної поведінки молоді [4–6].

Як показує історичний досвід, рівень народжуваності тісно пов'язаний зі стійкістю соціально-економічної системи, упевненістю в завтрашньому дні.

Найбільш яскравим прикладом негативних змін в країні можуть служити демографічні тенденції. На сьогодні в Україні, за даними Державної служби статистики, проживає майже 23 млн жіночого населення, у тому числі 3,9 млн дівчаток від 0 до 18 років (16,9 %). Дівчат-підлітків 15–18 років, які можуть розглядатися як найближчий репродуктивний потенціал країни, усього 716 502, що становить 3,4 % від усього жіночого населення країни і 7,1 % серед жінок репродуктивного віку, що на 40 % менше, ніж у 1991 р. Репродуктивний потенціал країни неухильно знижується як у кількісному, так і в якісному вираженні [7].

Основні проблеми, найбільш актуальні для гінекології дитячого та підліткового віку, з точки зору формування репродуктивного потенціалу такі: інфекційно-запальні захворювання геніталій, порушення менструального циклу, дисменорея, гіперандрогенія та ювенільна вагітність [8–10]. Традиційно розвиток інфекційно-запальних захворювань статевих органів асоціюється з порушеннями репродуктивної поведінки. Певні труднощі в діагностиці запальних захворювань органів малого таза внаслідок особливостей анатомії внутрішніх статевих органів у період пубертату і значна поширеність вогнищево-латентної інфекції (хвороби органів дихання та сечостатевої системи) підвищують ризик хронізації інфекційного процесу в статевих органах. Невпинно зростає поширеність розладів менструальної функції, що найчастіше пов'язано з проблемами соматичного здоров'я, факторами внутрішньосімейних і шкільних стосунків, впливом негативного способу життя, низьким рівнем медичного обслуговування [11–13].

Моніторинг здоров'я дитячого населення України та окремих її регіонів протягом останнього десятиліття показав суттєве зростання показників поширеності захворювань практично за всіма класами хвороб. Темпи приросту поширеності захворювань також найбільшими виявились серед підлітків 15–17 років та представлені практично всіма класами хвороб, особливо у дівчинок та дівчат [14].

Таким чином, стрімке зростання та провідні позиції таких класів захворювань, як хвороби системи кровообігу, крові та кровотворних органів, ендокринні захворювання, хвороби нервової системи та органів травлення, обумовлюють пріоритетність наукових досліджень з питань ранньої діагностики, лікування, прогнозу та своєчасної профілактики цих патологій, визначення їх впливу на виникнення і розвиток гінекологічної патології у підліткового контингенту.

Вищевикладене стало підставою для проведення дослідження за темою «Надання інформаційно-аналітичної оцінки дослідницьких робіт з дитячої гінекології, які було проведено у період 2010–2020 рр.» з метою удосконалення науково-інформаційного забезпечення фахівців галузі охорони здоров'я дітей та підлітків з актуальних питань дитячої гінекології, що є важливою ланкою охорони здоров'я дівчат і дівчинок.

У ході дослідження розв'язувались питання щодо визначення стану і перспектив розвитку науки у дитячій гінекології та надання аналітичної наукометричної оцінки дослідницьких робіт у цьому напрямі.

Мета: удосконалення науково-інформаційного забезпечення фахівців галузі охорони здоров'я дітей та підлітків з дитячої гінекології.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження обрано результати наукових пошуків з дитячої гінекології. При цьому використовувались:

1. Фонди науково-дослідних і дисертаційних робіт Українського інституту науково-технічної експертизи та інформації, а саме облікові картки завершених науково-дослідних робіт (усі поля та обов'язково поле 5481 з бібліографією з 2010 по 2020 р.), де в назві зустрічаються такі слова та словосполучення: *дівчата, дівчинки, менструальна функція, репродуктивна система, стан здоров'я*; облікові картки дисертаційних робіт зі спеціальності 14.01.01 (акушерство та гінекологія) за ключовими словами, наданими вище, що були виконані в галузі охорони здоров'я дітей та підлітків в Україні у 2010–2020 рр. за напрямом «Дитяча гінекологія».

2. Публікації за темою дослідження у науково-практичних виданнях (2010–2020 рр.).

3. Об'єкти інтелектуальної власності, що створені за результатами дослідницьких робіт (патенти на винаходи, корисні моделі, свідоцтва про реєстрацію авторського права), інноваційні об'єкти, які представлено на відповідних сайтах мережі Інтернет (методичні рекомендації, інформаційні листи, нововведення, нові медичні технології, що увійшли у Державний реєстр).

Для аналізу матеріалів використовувались методи: інформаційної аналітики, патентної експертизи, бібліометричні, статистичні.

Результати та обговорення

За результатами проведеного дослідження встановлено, що в Україні у досліджуваній період (2010–2020 рр.) виконувалося за напрямом «Дитяча гінекологія» 26 дисертаційних та 23 науково-дослідні роботи (НДР). У цей період результати дослідницьких робіт частіше за все видавались у наступних наукових періодичних виданнях: «Здоров'я дитини», «Здоров'я жінки», «Педіатрія, акушерство та гінекологія», «Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології», «Практична медицина», «Сімейний лікар», «Перинатологія і педіатрія», «Світ медицини та біології», збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів, збірки тез доповідей наукових заходів різного рівня.

Вибірково проаналізовано відсоток публікування статей з дитячої гінекології відносно всього обсягу публікацій щодо проблем репродуктивного здоров'я жіночого населення у досліджуваній період у цих виданнях. Встановлено, що частка таких статей у цих виданнях становить приблизно 3,3 %.

За бібліографічним описом в облікових картках (поле № 5481) проаналізовано кількісні показники публікаційної активності науковців, які були співвиконавцями НДР.

Встановлено, що створений інформаційний ресурс представлено 195 статтями, 192 тезами доповідей, 6 книжковими виданнями; відповідно інноваційний ресурс — 12 методичними рекомендаціями, 11 інформаційними листами; кількість об'єктів інтелектуальної власності становить: патентів на винаходи та корисні моделі — 39, свідоцтв про реєстрацію авторського права — 16. Порівняно з аналогічними показниками публікування дослідницьких робіт у 2001–2010 рр. і створення об'єктів інтелектуальної власності суттєвих розбіжностей не виявлено.

Наукові співробітники відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу і відділу науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук (ІОЗДП НАМН)» за період 2001–2010 рр. проводили клінічні та наукометричні дослідження з дитячої гінекології (вивчалися документальні інформаційні потоки: облікові картки дослідницьких робіт, публікації, методичні документи, описи об'єктів інтелектуальної власності тощо) з метою визначення стану і тенденцій розвитку дослідницької діяльності в галузі охорони здоров'я дітей та підлітків у цілому, і в тому числі дитячої гінекології.

За контент-аналізом цього документального інформаційного потоку тематична спрямованість дослідницьких робіт (науково-дослідні та дисертаційні роботи у період 2010–2020 рр.) представлена таким чином: патологічні механізми формування порушень менструальної функції у дівчат юнацького віку (перше рангове місце); розлади менструальної функції у віковому аспекті (друге рангове місце); чинники впливу сучасних соціально-економічних умов на формування репродуктивної системи дівчат і дівчинок; нові медичні технології у сфері репродуктивного здоров'я дівчат і дівчинок (третє рангове місце).

Розглянемо ці напрямки більш ретельно.

За інформаційним аналізом літературних джерел та результатів дослідницьких робіт, зміст яких — охорона репродуктивного здоров'я дитячого та юнацького контингенту жіночого населення, зафіксовано, що на тлі зниження рівня репродуктивного жіночого здоров'я останніми роками простежується чітка тенденція до збільшення кількості хворих із патологією пубертатного періоду [15–18].

Розкрито механізми порушень менструальної функції у дівчат із супутньою патологією ендокринної системи, зокрема щитоподібної залози [19].

Відмічено, що багато уваги дослідники приділяють проблемам пубертатних менорагій [20].

За результатами багатьох досліджень щодо вузьких аспектів організації охорони здоров'я жіночого контингенту юнацького віку показано, що порушення менструального циклу останнім часом вважаються одними з найпоширеніших захворювань у дитячій гінекології [21]; репродуктивний потенціал сучасних дівчат-підлітків є низьким унаслідок високої загальної захворюваності, спостерігається збільшення частоти соматичної патології; як чинники ризику порушень, що впливають на становлення статевої системи, визначені: залізодофіцитні

стани, наявність різного ступеня анемії у матері, недоношеність і пізні токсикози вагітності, перенесені в анамнезі [22, 23]. Слід зазначити підвищену частоту випадків незбалансованого і нерегулярного харчування, зловживання скороченими дієтами у вигляді навмисного голодування і прихильності до різних дієт, недостатнього вживання м'ясних продуктів, що сприяє формуванню порушень розвитку статевої системи [24].

Важливо відзначити, що у досліджуваній період в Україні виконувалась Державна програма «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 р.», у межах якої було здійснено декілька наукових досліджень стосовно дівчат та дівчинок [1]; запропоновано низку медико-організаційних заходів щодо збереження їх репродуктивного здоров'я, серед яких: психосоціальна підтримка підлітків у період становлення їх репродуктивної поведінки, профілактика виникнення та корекція виявлених порушень кризової статевої поведінки молоді, програми статевого виховання дітей, підлітків та молоді з питань профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом, та ВІЛ, запобігання підлітковій вагітності, запобігання харрасменту тощо, набуття знань з охорони репродуктивного здоров'я та статевого виховання підлітків і молоді, адаптування їх до стандартів Європейського Союзу у цій сфері, розширення мережі центрів планування сім'ї, а також закладів «Лікарня, доброзичлива до дитини» та «Клініка, дружня до молоді».

У цьому контексті вважаємо за доцільне висвітлити наукові досягнення співробітників ДУ «ІОЗДП НАМН», які здійснюють дослідження за актуальними напрямками дитячої гінекології протягом майже 50 років (у 1974 р. організовано науково-дослідну установу — Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків, у структурі якого створено відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат) і завжди знаходяться у тренді розвитку цього напрямку науки.

За підсумками роботи показано механізми становлення функції жіночої статевої системи, нейроендокринної регуляції цього процесу в нормі і при патології, впливу на статево систему, що розвивається, різних екзо- і ендогенних відхиляючих чинників: екстрагенітальних захворювань, підвищення фізичних і психоемоційних навантажень, умов виховання і навчання, спадкових чинників, екологічних умов мешкання, наслідків аварії на ЧАЕС та ін. Проводились дослідження щодо ролі психологічних особливостей пацієнток з гінекологічними захворюваннями, гормонального дисбалансу, метаболічних порушень, відхилень у системі перекисного окиснення ліпідів — антиоксидантного захисту та інших біологічно активних речовин (адреналін, норадреналін, серотонін, гістамін, мелатонін), вітамінної забезпеченості організму у виникненні розладів функціонування статевої системи у дівчаток різного віку [25].

Виконання НДР та дисертаційних робіт дозволило науковцям інституту дослідити особливості клінічного перебігу та механізмів формування найбільш поширених порушень менструальної функції в підлітковому віці — аномальних маткових кровотеч періоду пубертату, олігоменореї, вторинної аменореї, з'ясувати особливості метаболічних порушень, зсувів у ліпідному спектрі крові

і запропонувати комплексні програми діагностики, лікування та профілактики дисгормональних розладів менструальної функції в підлітковому віці.

Інститут брав активну участь у виконанні Національної програми «Репродуктивне здоров'я нації до 2015 р.». Дослідження, виконані в межах цієї програми, були присвячені вивченню особливостей становлення функції жіночої статеві системи, визначенню провідних чинників виникнення порушень у сучасних умовах у дівчат-підлітків, мешканок великого міста і сільської місцевості. Виявлено особливості фізичного і статевого розвитку сучасних дівчат, нормативні строки появи вторинних статевих ознак у період пубертату, проведено порівняльний аналіз зі світовими тенденціями. З'ясовано, що зниження репродуктивного потенціалу сучасних дівчат пов'язано зі збільшенням кількості підлітків з порушенням послідовності появи вторинних статевих ознак (за типом rubagche), термінів і темпів статевого дозрівання (випередження, відставання), відхиленнями дебюту першої менструації (раннє, пізнє менархе), поширеністю порушень менструальної функції.

При виконанні досліджень широко використовувалось внутрішньоінститутське співробітництво — з лабораторіями вікової ендокринології та обміну речовин, медичної генетики, відділенням психології розвитку. Завдяки спільним зусиллям визначені особливості гормонального дисбалансу, відхилень у системі перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, метаболічних зсувів, вітамінної забезпеченості при виникненні розладів менструальної функції.

Висновки

Таким чином, при узагальненні отриманих даних щодо напрямку «Дитяча гінекологія» у досліджуваній період (2010–2020 рр.) встановлено наступне: зафіксовано тенденцію до погіршення стану соматичного здоров'я дівчат-підлітків за статистичними показниками; виявлено тенденцію до зростання захворюваності на інфекційні хвороби статевих органів у дівчат; показано, що порушення менструального циклу є одними із найпоширеніших гінекологічних захворювань серед дівчат.

Подальші дослідження щодо вивчення механізмів розвитку гінекологічних захворювань у пацієнток ювенільного віку (запальні захворювання, затримка статевого розвитку, передчасний статевий розвиток, розлади менструальної функції у дівчат, пухлини, вагітність та полопи, ризикована сексуальна активність, вплив оточуючого середовища на формування репродуктивного здоров'я) в умовах сучасного соціуму дозволять удосконалити систему профілактично-реабілітаційних заходів щодо збереження репродуктивного потенціалу та підвищити якість життя хворих із розладами функції статевої системи.

Також не менш важливим є процес передачі наукового результату у професійну сферу для використання нових медичних технологій діагностики, лікування, реабілітації дівчинок та дівчат із гінекологічними захворюваннями та диспансерного нагляду за ними у лікувально-профілактичній практиці фахівцями. Вирішення цієї проблеми полягає в активному використанні сучасних наукових комунікацій.

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

Інформація про внесок кожного автора. Диннік В.О. — концепція дослідження; *Водолажський М.Л.* — дизайн дослідження; *Сидоренко Т.П.* — збір та обробка інформаційних матеріалів, написання тексту; *Фоміна Т.В.* — збір та обробка інноваційних матеріалів, написання тексту; *Кошман Т.В.* — аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Рекомендації слухань у Комітеті Верховної Ради України з питань охорони здоров'я на тему: «Про виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року та заходи, що вживаються МОЗ України з метою забезпечення охорони репродуктивного здоров'я населення» (ухвалено рішенням Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я від 7 грудня 2016 року (протокол № 53)). *Здоров'я жінчини*. 2017. № 2 (118). С. 36–40.
2. *Гойда Н.Г., Вдовиченко Ю.П., Моїсенко Р.О.* Роль законодавчого органу України щодо моніторингу державних програм у сфері охорони здоров'я. *Здоров'я жінчини*. 2017. № 2 (118). С. 33–35.
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» від 15 липня 2011 року № 417; https://vk24.ua/regulations_and_jurisprudence/nakazi/nakaz-ministerstva-okhoroni-zdorovya-ukraini-pro-organizaciyu-ambulatornoi-akushersko
4. *Сердюк О.О., Базима Б.О.* Молодь та наркотики — 2018: за результатами соціологічного моніторингу розповсюдження хімічних та нехімічних форм залежності серед молоді м. Харкова 1995–2018 рр.: науковий звіт. Харків: ХНУВС, 2019. 48 с.
5. *Біляев С.Г. та ін.* Тотюнопаління дівчат-підлітків як регіональна медико-соціальна проблема сучасної України. *Здоров'я жінчини*. 2019. № 4. С. 34–37.
6. *Pyrohova V.I., Tsolko O.R.* Вивчення соціально-медичних аспектів репродуктивного здоров'я підлітків. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2020. № 2. С. 40–44. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2020.210960.
7. Центр медичної статистики України. Статистичні довідники. URL: http://medstat.gov.ua/ukr/statdov_r.html
8. *Вацик М.З., Ясинська Е.Ц.* Статеве та репродуктивне здоров'я молодих громадян України. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019. № 18(3). С. 22–26.
9. *Вовк І.Б., Корнацька А.Г., Петербурзька В.Ф.* Нормалізація порушень менструальної функції у дівчат-підлітків — запорука збереження репродуктивного здоров'я у жінок. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2020. № 1(130). С. 27–35. URL: <https://mazg.com.ua/ua/archive/2020/1%28130%29/pages-27-35/normalizaciya-porushen-menstrualnoyi-funkcii-u-divchat-pidlitkiv-zaporuka-zberezhennya-reproduktivnogo-zdorov-ya-u-zhinok>
10. *Авраменко Н.В., Кабаченко О.В., Царук Т.О.* Структура та поширеність гінекологічних захворювань дівчаток і дівчат-підлітків у Запорізькій області. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2016. № 2(21). С. 91–95. DOI: 10.14739/2409-2932.2016.2.71136
11. *Шербинська О.С.* Гінекологічні проблеми дитячого віку як проблема громадського здоров'я та сімейної медицини. Україна. *Здоров'я нації*. 2020. № 1. С. 57–61. DOI: 10.24144/2077-6594.1.2020.196422.
12. *Багацька Н.В., Деменкова І.Г., Начьотова Т.А.* Обтяжений сімейний анамнез — фактор ризику формування порушень менструальної функції у дівчат-підлітків. *Вісн. Харків. нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна. Сер. Біологія*. 2016. Вип. 27. С. 39–45.
13. *Онпиченко О.* Відповідальне батьківство та репродуктивне здоров'я підлітків як складові статевого виховання. *Наукові записки Бердянського держ. пед. ун-ту. Сер. Педагогічні науки*. 2018. № 3. С. 45–55.

14. Гнатко О.П., Чубати А.І., Семенюк Л.Л. Вплив соматичної та гінекологічної патології на репродуктивне здоров'я дівчат-підлітків. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2016. № 1. С. 52-55.
15. Ковалишин О.А. Клінічні аспекти у жінок із порушеннями менструальної функції у пубертатний період. *Здоров'я жінки*. 2020. № 5/6. С. 84-88.
16. Татарчук Т.Ф. та ін. Стан репродуктивного здоров'я дівчат та дівчат-підлітків України. *Здоров'я жінки*. 2011. № 7. С. 152-157.
17. Вовк І.Б., Кондратюк В.К., Петербурзька В.Ф. Порушення статевого розвитку у дівчаток. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2015. № 3(89). С. 5-11.
18. Чайківська Е.Ф. Статевий розвиток умовно соматично здорових дівчаток Львівської області в пубертатному періоді. *Вісн. соціальної гігієни та організації охорони здоров'я*. 2020. № 4. С. 19-25.
19. Цисар Ю.В. Особливості перебігу пубертатного періоду у дівчат із порушеннями менструальної функції. *Буковинський мед. вісн.* 2018. Т. 22. № 2. С. 109-112.
20. Дынный В.А. О состоянии углеводного обмена у больных с аномальными маточными кровотечениями в период пубертата. *Укр. журн. дит. ендокринології*. 2016. № 3. С. 34-39.
21. Жилка Н.Я., Слабкий Г.О., Шербінська О.С. Стан репродуктивного здоров'я жінок в Україні: Огляд літератури. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021. № 60. С. 67-71. URL: <http://reproduct-endo.com/article/view/243085/240941>
22. Досягнення та перспективи розвитку акушерсько-гінекологічної науки в Україні. *Здоров'я жінки*. 2014. № 3. С. 29-37.
23. Антикін Ю.Г., Даниленко Г.М. Внесок науковців в охорону здоров'я дітей і жінок та перспективи вирішення існуючих проблем. *Журнал НАМН України*. 2018. Т. 24. № 1-2. С. 43-60.
24. Боженко-Курило О.В., Омельченко Т.Г. Профілактика надлишкової маси тіла як чинник покращення якості життя дівчат підліткового віку. *Physical culture and sports in the European educational space: Мат-ли міжнар. наук.-практ. конф., м. Влоцлавек, Польща, 9-10 липня 2021 р. Влоцлавек, 2021*. С. 28-32.
25. Даниленко Г.М., Диннік В.О. Стратегія розвитку державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» на 2018-2022 рр. *Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник*. 2019. № 2. С. 6-9.

Отримано/Received 05.11.2021

Рецензовано/Revised 22.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.01.2022 ■

Information about authors

Dynnik Viktoriyya, MD, PhD, Deputy Director for scientific work of the SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: viktoriadynnik@gmail.com; phone: (0572) 62-70-71; (050) 973-6361

Vodolazhskiy Maksym, PhD of Medical Sciences, Deputy Director for scientific and organizational work of the SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Sydorenko Tetiana, PhD of Medical Sciences, Senior Research Officer of the Department of Scientific Organization of Medical Care for Children and Adolescents, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; Associate Professor at the Department of Hygiene and Social Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Fomina Tetiana, Senior Research Officer of the Department of Management of Scientific and Medical Information and Intellectual Property, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Koshman Tetiana, Research Officer of the Department of Management of Scientific and Medical Information and Intellectual Property, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

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

Authors' contribution. Dynnik V.O. — conception of the study; Vodolazhskiy M.L. — design of the study; Sydorenko T.P. — collecting and processing of the material, writing the text; Fomina T.V. — collecting and processing of innovative material, writing the text; Koshman T.V. — analysis of the data obtained, writing the text.

V.O. Dynnik¹, M.L. Vodolazhskiy¹, T.P. Sydorenko^{1,2}, T.V. Fomina¹, T.V. Koshman¹

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

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

Current issues of the research process as a component of the protection of the reproductive potential of adolescent girls

Abstract. Background. The medical community extremely needs to conduct scientific research on topical issues of physiology, pathology of the formation of the reproductive system of the body and the organization of medical and preventive measures to preserve the reproductive potential of young people. The study was aimed to improve scientific and informational support for specialists in the field of child and adolescent health protection in pediatric gynecology. **Materials and methods.** There were studied the publications of research and dissertation works conducted in Ukraine in 2010–2020 in the field of "Pediatric Gynecology"; scientific journals devoted to topical issues of reproductive health of the female population; statistical materials of the Ministry of Health of Ukraine on the analysis of demographic processes. Information analytics methods were used to analyze them. **Results.** In Ukraine, research work on topical issues of pediatric gynecology is consistently carried out. During the study period (2010–2020), 23 research projects and 26 dissertations were conducted. According to their implementation,

195 articles, 196 abstracts were published in collections of scientific and practical conferences; 6 book publications, 12 methodological recommendations, 11 informational letters, 39 patents for inventions and utility models, 16 certificates of copyright registration were published. The thematic focus of research is presented as follows: pathophysiological mechanisms of formation of menstrual disorders in adolescent girls; disorders of menstrual function in the age aspect; the influence of socio-economic conditions on the formation of the reproductive system of girls and adolescents; new medical technologies in the field of reproductive health. **Conclusions.** Further research on the mechanisms of the development of gynecological diseases in adolescent patients in modern society will improve the system of preventive and rehabilitation measures to preserve reproductive potential and improve the quality of life of patients with disorders of the reproductive system.

Keywords: adolescent girls; pediatric gynecology; reproductive health

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

НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ ФОРТЕ*

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

Не містить цукру, барвників
та натрію бензоату*



БЕРЕМО БІЛЬ НА СЕБЕ



МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

*НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ ФОРТЕ, суспензія оральна з апельсиновим смаком, 200 мг/5 мл, Р.П. №UA/8233/01/02, Наказ МОЗ від 04.07.2017 №760 із змінами. 1. Hay D. et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. BMJ. 2008; 337. 2. Rainsford K.D. Ibuprofen Pharmacology, Therapeutics and Side Effects. 2012. 3. В порівнянні з НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ, суспензія оральна з апельсиновим смаком, 100 мг/5 мл: Р.П. №UA/8233/01/01, Наказ МОЗ №846 від 25.07.2017 із змінами. У випадку виникнення небажаних реакцій звертайтеся за телефоном: 0 800 300 338 або електронною адресою: contact_ua@rb.com. Дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні. Вартість дзвінків із мобільних телефонів визначається згідно з тарифами мобільного оператора. Дата випуску: березень 2022.



Безпечне використання ібупрофену при COVID-19 у дітей

Резюме. В огляді літератури викладені сучасні дані щодо використання ібупрофену при COVID-19. Наведені особливості омікрон-варіанта захворювання, який на відміну від попередніх спалахів має дуже високий рівень передачі, короткий середній інкубаційний період, збільшення захворюваності серед дітей. Оскільки більшість дітей страждають від легкого та середнього ступеня тяжкості COVID-19, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), зокрема ібупрофен, є засобами, що найчастіше використовуються в дитячому віці для усунення болю та лихоманки. У період першого спалаху COVID-19 було висловлене припущення, що НПЗП, зокрема ібупрофен, небезпечні при COVID-19, тому що вони можуть підвищувати ризик тяжкого та смертельного перебігу захворювання. Наведені експериментальні та клінічні дані щодо безпечної використання ібупрофену при COVID-19. На сьогодні не виявлено підвищеного ризику зараження COVID-19 у разі застосування ібупрофену. Крім того, не виявлено підвищеного ризику госпіталізації або тяжкого перебігу COVID-19, смерті пацієнтів, які приймали ібупрофен. Встановлений нижчий ризик смерті у пацієнтів із COVID-19, які отримували НПЗП, що узгоджується із зменшенням запалення та «цитокінового шторму» у разі тяжкого перебігу COVID-19 та захисною роллю НПЗП при цьому. Згідно із протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», при легкому та середньому ступені тяжкості захворювання у дітей показано симптоматичне лікування лихоманки та болю із застосуванням ібупрофену. Таким чином, відповідно до рекомендацій ВООЗ та наявних клінічних даних, ібупрофен можна безпечно використовувати у дітей з COVID-19 для досягнення знеболювального та жарознижуючого ефекту.

Ключові слова: COVID-19; діти; ібупрофен; огляд

Коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19) — це високоінфекційне зоонозне захворювання, що викликане коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 (SARS-CoV-2). Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) 11 березня 2020 року оголошена глобальна пандемія SARS-CoV-2. До сьогодні тривають численні хвилі спалахів цієї вірусної хвороби, які пов'язані з адаптивними мутаціями у вірусному геномі.

П'ятий варіант SARS-CoV-2, позначений ВООЗ як омікрон-варіант, зафіксований з грудня 2021 року, є більш заразним, ніж попередні варіанти. Омікрон-штам має дуже високий ступінь передачі [1–4]. Середній інкубаційний період омікрон-варіанта COVID-19

коротший і становить близько 2–3 днів порівняно з 5 днями у вихідного штаму вірусу [5].

На відміну від попередніх спалахів SARS-CoV-2 п'ятий варіант інфекції призвів до збільшення захворюваності серед дітей. За даними США, із 14 054 пацієнтів, які звернулися за невідкладною медичною допомогою, 27,7 % були дітьми [6]. У даному дослідженні порівняли 3-денні ризики звернення до відділення невідкладної допомоги та інтенсивної терапії, госпіталізації, а також госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВІТ), проведення штучної вентиляції легень у пацієнтів, які були вперше інфіковані омікрон-варіантом, з ризиками у пацієнтів з дельта-варіантом вірусу. Отримані такі результати: частота відвідування

відділень невідкладної допомоги становила 4,55 проти 15,22 % (OR = 0,30; CI: 0,28–0,33), госпіталізації – 1,75 проти 3,95 % (OR = 0,44; CI: 0,38–0,52), госпіталізації у ВІТ – 0,26 проти 0,78 % (OR = 0,33; CI: 0,23–0,48), проведення штучної вентиляції легень – 0,07 проти 0,43 % (OR = 0,16; CI: 0,08–0,32). У дітей віком до п'яти років з омікрон-варіантом частота звернень у відділення невідкладної допомоги та госпіталізації до ВІТ була 3,89 та 0,96 % відповідно (OR = 0,3; CI: 0,28–0,33), що значно нижче, ніж у дітей з дельта-варіантом коронавірусу, – 21,01 та 2,65 % (OR = 0,36; CI: 0,19–0,68). Аналогічні тенденції спостерігалися у вікових групах 5–11 та 12–17 років.

Інші дослідження, які проведені в Південній Африці, Індії, Англії, Шотландії, Данії та Канаді, також показали значно нижчий ризик госпіталізації, легший ступінь тяжкості, менш тяжкі результати у дітей з омікрон-варіантом, ніж за попередніх варіантів SARS-CoV-2 [7].

Симптоми при омікрон-варіанті коронавірусу переважно виявляються у верхніх дихальних шляхах і включають нежить, біль у горлі, головний біль, стомлюваність від легкої до тяжкої, чхання, нічну пітливість, а також лихоманку [5]. Оскільки більшість дітей страждають від легкого та середнього ступеня тяжкості COVID-19, підтримуюча терапія стає в них основою лікування. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), зокрема ібупрофен, є засобами, які найчастіше використовуються в дитячому віці для усунення болю та лихоманки.

У період першого спалаху COVID-19 було висловлено припущення, що НПЗП, зокрема ібупрофен, небезпечні при COVID-19, тому що вони можуть підвищувати ризик тяжкого та смертельного перебігу захворювання [8, 9].

Французька влада у квітні 2020 р. застерегла від використання ібупрофену та інших НПЗП у пацієнтів із симптомами COVID-19 [10, 11]. Дані рекомендації ґрунтувалися на непідтверджених повідомленнях про те, що тяжкі випадки COVID-19 були пов'язані із застосуванням ібупрофену [10], а також на теоретичних даних, таких як активація НПЗП ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ-2) — мішені SARS-CoV-2 [9, 12].

М. Sodhi та М. Etminan [13] відзначають той факт, що важливим аспектом в оцінці використання ібупрофену для лікування гострих респіраторних інфекцій є спотворюючий ефект тяжкості захворювання, також відомий як упередженість дослідників, — сильніші протизапальні препарати, як правило, призначаються при більш тяжких симптомах, а застосування препарату в цих випадках може бути помилково ідентифіковане як причина тяжкості інфекції. Таким чином, найгірший прогноз при лікуванні ібупрофеном гострих респіраторних інфекцій може не відображати причинно-наслідковий зв'язок у всіх дослідженнях, що вивчають цю можливість.

У попередні роки опубліковано декілька інших досліджень, що показують небажані явища при використанні НПЗП у пацієнтів, зокрема дітей із позаликарня-

ними гострими респіраторними інфекціями [14–16]. Однак передбачуване погіршення перебігу бактеріальних інфекцій при прийомі ібупрофену або інших НПЗП не має відношення до тяжкої форми COVID-19, що не пов'язана з бактеріальною суперінфекцією, а визначається гострим «цитокіновим штормом» та запаленням. У цій ситуації саме НПЗП можуть зменшити ризик або запобігти розвитку тяжкого перебігу COVID-19 [17–19].

У березні 2020 р. експерти ВООЗ провели систематичний огляд досліджень, у яких НПЗП використовувалися для лікування гострих респіраторних інфекцій, і дійшли висновку, що в даний час немає чітких доказів тяжких небажаних явищ при використанні НПЗП, у тому числі ібупрофену, у пацієнтів з COVID-19 [20]. У світлі отриманих даних ВООЗ відкликала попереднє попередження проти використання ібупрофену для лікування симптомів COVID-19 [21].

В огляді літератури, проведеному National Institute for Health and Care Excellence, також зазначено, що немає жодних доказів, які дозволяють припустити зв'язок використання НПЗП з підвищеним ризиком розвитку COVID-19 або підвищеним ризиком більш тяжкого захворювання [22, 23].

Ґрунтуючись на отриманих найкращих доказах, Європейське агентство лікарських засобів (European Medicines Agency), Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (Food and Drug Administration) опублікували заяви, згідно з якими пацієнти можуть приймати ібупрофен або інший НПЗП при симптомах COVID-19, таких як лихоманка та головний біль, оскільки немає жодних доказів того, що у разі COVID-19 є гірші результати при використанні цих препаратів [24, 25].

Причинами рекомендацій проти використання ібупрофену для полегшення болю (особливо головного) та лихоманки під час інфекції SARS-CoV-2 були думки про те, що ібупрофен може збільшити ризик зараження інфекцією SARS-CoV-2 через активацію АПФ-2 [26], а також про ризик більшої тяжкості захворювання, включаючи підвищений ризик смерті [11, 27]. Тим часом значення експресії АПФ-2 у виникненні або тяжкості COVID-19 на сьогодні заперечується [28, 29]. Слід зазначити, що вплив ібупрофену на експресію АПФ-2 був відзначений під час одного експерименту на щурах з діабетом [26]. В іншому експериментальному дослідженні на клітинних лініях людини та тканинах мишей було доведено, що ібупрофен не впливає на експресію АПФ-2, а також проникнення або реплікацію SARS-CoV-2 [30].

Теоретичні ризики НПЗП, зокрема ібупрофену, при інфекції SARS-CoV-2 не підтверджені даними клінічних спостережень. На сьогодні не виявлено підвищеного ризику зараження SARS-CoV-2 у загальній популяції або в конкретних групах населення, які застосовували НПЗП або ібупрофен. Крім того, не виявлено підвищеного ризику госпіталізації або тяжкого перебігу COVID-19, смерті пацієнтів, які приймали ібупрофен або інший НПЗП [31–37].

Між тим встановлений нижчий ризик смерті у пацієнтів із COVID-19, які отримували НПЗП, що узго-

джується із зменшенням запалення та «цитокінового шторму» при тяжкому перебігу COVID-19 та захисною роллю НПЗП при цьому [38].

У мишачій моделі інфекції SARS-CoV-2 показано, що лікування НПЗП знижує вироблення прозапальних цитокінів і порушує гуморальну імунну відповідь на SARS-CoV-2, про що свідчить зниження титрів нейтралізуючих антитіл [30]. M. Keleni [39] навів клінічний доказ того, що ібупрофен порівняно з іншими НПЗП покращував імунологічну відповідь, а також час одужання пацієнтів із COVID-19. Багато авторів також вважають, що НПЗП можуть послаблювати гіперактивну цитокінову відповідь, яка вважається ознакою тяжкого перебігу COVID-19 [18, 19, 40, 41].

Оскільки біль у горлі, головний біль, міалгія є найбільш частими больовими симптомами при захворюванні на COVID-19, адекватне лікування болю необхідне для оптимізації одужання [42]. Незважаючи на зростаючі знання про пандемію COVID-19, у літературі мало уваги приділяється ефективному знеболюванню у педіатричних пацієнтів, які страждають від вірусу SARS-CoV-2. Між тим недостатнє лікування болю є важливим фактором збільшення захворюваності та поганого прогнозу, страху та занепокоєння дитини, стресу в сім'ї [43]. З метою знеболювання у переважній більшості дітей із COVID-19 можна використовувати ібупрофен або ацетамінофен [44, 45]. Ібупрофен є препаратом першого вибору для зменшення легкого та помірного болю, тому що забезпечує краще знеболювання з меншою частотою побічних ефектів [46–48].

P. Mishra із співавт. [43] провели систематичний огляд 40 статей, присвячених управлінню болем у педіатричних пацієнтів, які страждають на COVID-19. Автори показали ефективність та безпеку використання ібупрофену у дітей із COVID-19 при таких симптомах, як біль у горлі, головний біль, міалгія.

Що стосується лікування такого симптому COVID-19, як лихоманка, то на сьогодні ібупрофен та парацетамол, згідно з останніми міжнародними настановами, є рекомендованими жарознижуючими засобами для використання в педіатрії [49, 50]. За даними огляду літератури, опублікованого в 2021 році, зроблено висновок, що немає ніяких підстав для того, щоб парацетамол був єдиним жарознижуючим засобом або навіть жарознижуючим засобом першого вибору, оскільки жоден систематичний огляд або рандомізоване контрольоване дослідження, які порівнюють його з ібупрофеном, не показали кращого ефекту або профілю безпеки [51]. Автори 15 із 30 рандомізованих контрольованих досліджень, які порівнювали парацетамол та ібупрофен, дійшли висновку, що ібупрофен перевершує за ефективністю парацетамол, у той час як інші дослідження не виявили суттєвої різниці ні в ефективності, ні в профілях безпеки препаратів [52].

Згідно із протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», при легкому та середньому ступені тяжкості захворювання у дітей показано симптоматичне лікування лихоманки та болю із застосуванням ібупрофену або парацетамолу [53].

Таким чином, на сьогодні немає переконливих доказів причинно-наслідкового зв'язку між використанням ібупрофену та тяжким перебігом COVID-19. Відповідно до рекомендацій ВООЗ та наявних клінічних даних, ібупрофен можна безпечно використовувати у дітей з COVID-19 для досягнення знеболювального та жарознижуючого ефекту. Тим не менше необхідні подальші дослідження, щоб краще визначити вплив НПЗП на перебіг COVID-19.

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

Список літератури

- Grabowski F., Kočańczyk M., Lipniacki T. Omicron strain spreads with the doubling time of 3.2–3.6 days in South Africa province of Gauteng that achieved herd immunity to Delta variant. *MedRxiv*. 2021. 10.1101/2021.12.08.21267494.
- Ferguson N., Ghani A., Cori A., et al. Growth, population distribution and immune escape of the Omicron in England. *Imperial College London*. 2021. 10.25561/93038.
- Aleem A., Akbar Samad A.B., Slenker A.K. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). 2022 Jan 5. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 34033342.
- World Health Organization. Update on omicron. 2021. <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron>.
- Jansen L., Tegomoh B., Lange K., et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster — Nebraska, November–December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Dec 31. 70(5152). 1782–1784. doi: 10.15585/mmwr.mm705152e3.
- Wang L., Berger N.A., Kaelber D.C., Davis P.B., Volkow N.D., Xu R. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. *MedRxiv [Preprint]*. 2022 Jan 2. 2021.12.30.21268495. doi: 10.1101/2021.12.30.21268495.
- Singhal T. The Emergence of Omicron: Challenging Times Are Here Again! *Indian J. Pediatr*. 2022 Jan 13. 1–7. doi: 10.1007/s12098-022-04077-4.
- Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J. Virol*. 2020 Mar 17. 94(7). e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
- Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir. Med*. 2020 Apr. 8(4). e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet Respir. Med*. 2020 Jun. 8(6). e54.
- Micallef J., Soeiro T., Jonville-Béra A.P.; French Society of Pharmacology, Therapeutics (SFPT). Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection. *Therapie*. 2020 Jul-Aug. 75(4). 355–362. doi: 10.1016/j.therap.2020.05.003.
- Moore N., Carleton B., Blin P., Bosco-Levy P., Droz C. Does Ibuprofen Worsen COVID-19? *Drug Saf*. 2020 Jul. 43(7). 611–614. doi: 10.1007/s40264-020-00953-0.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16. 181(2). 271–280. e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

13. Sodhi M., Etmnan M. Safety of Ibuprofen in Patients With COVID-19: Causal or Confounded? *Chest*. 2020 Jul. 158(1). 55-56. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.040.
14. Krenke K., Krawiec M., Kraj G., Peradzynska J., Krauze A., Kulus M. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia. *Clin. Respir. J.* 2018 Jan. 12(1). 253-261. doi: 10.1111/crj.12524.
15. Messika J., Szymf B., Bertrand F., et al. Risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: younger and more severely affected patients. *J. Crit. Care*. 2014 Oct. 29(5). 733-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.05.021.
16. Kotsiou O.S., Zarogiannis S.G., Gourgoulis K.I. Prehospital NSAIDs use prolong hospitalization in patients with pleuro-pulmonary infection. *Respir. Med.* 2017 Feb. 123. 28-33. doi: 10.1016/j.rmed.2016.12.005.
17. Chen J.S., Alfajaro M.M., Chow R.D., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs dampen the cytokine and antibody response to SARS-CoV-2 infection. *J. Virol.* 2021 Jan 13. 95(7). e00014-21. doi: 10.1128/JVI.00014-21.
18. Kelleni M.T. ACEIs, ARBs, ibuprofen originally linked to COVID-19: the other side of the mirror. *Inflammopharmacology*. 2020 Dec. 28(6). 1477-1480. doi: 10.1007/s10787-020-00755-x.
19. Kelleni M.T. Early use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in COVID-19 might reverse pathogenesis, prevent complications and improve clinical outcomes. *Biomed. Pharmacother.* 2021 Jan. 133. 110982. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110982.
20. World Health Organization. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. 2020. [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19).
21. World Health Organization. Updated: WHO Now Doesn't Recommend Avoiding Ibuprofen For COVID-19 Symptoms 2020. <https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms>.
22. National Institute for Health and Care Excellence. 2020. COVID-19 rapid evidence summary: acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/advice/es23/chapter/Key-messages>.
23. Torjesen I. Covid-19: ibuprofen can be used for symptoms, says UK agency, but reasons for change in advice are unclear. *BMJ*. 2020 Apr 17. 369. m1555. doi: 10.1136/bmj.m1555.
24. EMA gives advice on the use of non-steroidal antiinflammatories for COVID-19. 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19_en.pdf
25. U.S. Food and Drug Administration. FDA Advises Patients on Use of NSAIDs for COVID-19. United States of America: FDA; 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19>.
26. Qiao W., Wang C., Chen B., et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology*. 2015. 131(2). 97-106. doi: 10.1159/000375362.
27. Micallef J., Soeiro T., Jonville-Béra A.P. COVID-19 and NSAIDs: Primum non nocere. *Therapie*. 2020 Sep-Oct. 75(5). 514-515. doi: 10.1016/j.therap.2020.07.008.
28. Kuster G.M., Pfister O., Burkard T., et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur. Heart J.* 2020 May 14. 41(19). 1801-1803. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235.
29. Trifirò G., Crisafulli S., Andò G., Racagni G., Drago F.; Italian Society of Pharmacology. Should Patients Receiving ACE Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers be Switched to Other Antihypertensive Drugs to Prevent or Improve Prognosis of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Drug Saf.* 2020 Jun. 43(6). 507-509. doi: 10.1007/s40264-020-00935-2.
30. Chen J.S., Alfajaro M.M., Wei J., Chow R.D., Filler R.B., Eisenbarth S.C., Wilen C.B. Cyclooxygenase-2 is induced by SARS-CoV-2 infection but does not affect viral entry or replication. *BioRxiv [Preprint]*. 2020 Sep 25. 2020.09.24.312769. doi: 10.1101/2020.09.24.312769.
31. Moore N., Bosco-Levy P., Thurin N., Blin P., Droz-Perroteau C. NSAIDs and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Saf.* 2021 Sep. 44(9). 929-938. doi: 10.1007/s40264-021-01089-5.
32. Abu Esba L.C., Alqahtani R.A., Thomas A., Shamas N., Alswaidan L., Mardawi G. Ibuprofen and NSAID Use in COVID-19 Infected Patients Is Not Associated with Worse Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Infect. Dis. Ther.* 2021 Mar. 10(1). 253-268. doi: 10.1007/s40121-020-00363-w.
33. Rinott E., Kozer E., Shapira Y., Bar-Haim A., Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020 Sep. 26(9). 1259.e5-1259.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.003. Epub 2020 Jun 12.
34. Chandan J.S., Zemedikun D.T., Thayakaran R., et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Susceptibility to COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2021 May. 73(5). 731-739. doi: 10.1002/art.41593.
35. Prada L., Santos D.C., Baião R.A., Costa J., Ferreira J.J., Caldeira D. Risk of SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Severity Associated With Exposure to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Pharmacol.* 2021 Dec. 61(12). 1521-1533. doi: 10.1002/jcph.1949.
36. Martins-Filho P.R., do Nascimento-Júnior E.M., Santos V.S. No current evidence supporting risk of using Ibuprofen in patients with COVID-19. *Int. J. Clin. Pract.* 2020 Oct. 74(10). e13576. doi: 10.1111/ijcp.13576.
37. Varrassi G. Warning Against the Use of Anti-Inflammatory Medicines to Cure COVID-19: Building Castles in the Air. *Adv. Ther.* 2020 May. 37(5). 1705-1707. doi: 10.1007/s12325-020-01321-1.
38. Capuano A., Scavone C., Racagni G., Scaglione F.; Italian Society of Pharmacology. NSAIDs in patients with viral infections, including Covid-19: Victims or perpetrators? *Pharmacol. Res.* 2020 Jul. 157. 104849. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104849.
39. Kelleni M. Breakthrough: Ibuprofen/nitazoxanide/azithromycin: a battle changer personalized COVID-19 telemedicine five days protocol. 2020. <https://www.authorea.com/users/318758/articles/460853-breakthrough-ibuprofen-nitazoxanide-azithromycin-a-battle-changer-personalized-covid-19-telemedicine-five-days-protocol?commit=52-337e49b98b96fae21dab166828780e5f544a80>.
40. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28. 395(10229). 1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
41. Jose R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir. Med.* 2020 Jun. 8(6). e46-e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
42. Herzberg D.L., Sukumaran H.P., Viscusi E. NSAIDs for analgesia in the era of COVID-19. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2020 Sep. 45(9). 677-678. doi: 10.1136/rapm-2020-101584.
43. Mishra P., Tomar A., Kumar A., Nath A., Sharma S.K., Singh G.K. Pain management in COVID-19 pediatric patients — An evidence-based review. *Saudi J. Anaesth.* 2021 Jan-Mar. 15(1). 33-39. doi: 10.4103/sja.SJA_635_20.

44. Esposito S., Abate L., Laudisio S.R., et al. COVID-19 in Children: Update on Diagnosis and Management. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2021 Dec. 42(6). 737-746. doi: 10.1055/s-0041-1741371.
45. Vosu J., Britton P., Howard-Jones A., et al. Is the risk of ibuprofen or other non-steroidal anti-inflammatory drugs increased in COVID-19? *J. Paediatr. Child Health.* 2020 Oct. 56(10). 1645-1646. doi: 10.1111/jpc.15159.
46. Pierce C.A., Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann. Pharmacother.* 2010. 44. 489-506. doi: 10.1345/aph.1M332.
47. Jin J., Wang X., Wang J., Wan Z. Efficacy and safety of ibuprofen in children with musculoskeletal injuries: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2021 Jul 2. 100(26). e26516. doi: 10.1097/MD.00000000000026516.
48. Parri N., Lazzeri S. Efficacy of ibuprofen in musculoskeletal post-traumatic pain in children: A systematic review. *PLoS One.* 2020 Dec 3. 15(12). e0243314. doi: 10.1371/journal.pone.0243314.
49. NICE Guideline Updates Team (UK). *Fever in under 5s: assessment and initial management.* London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng143>.
50. Chiappini E., Venturini E., Remaschi G., et al. Italian Pediatric Society Panel for the Management of Fever in Children. 2016 Update of the Italian Pediatric Society Guidelines for Management of Fever in Children. *J. Pediatr.* 2017 Jan. 180. 177-183.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.043.
51. Green C., Krafft H., Guyatt G., Martin D. Symptomatic fever management in children: A systematic review of national and international guidelines. *PLoS One.* 2021 Jun 17. 16(6). e0245815. doi: 10.1371/journal.pone.0245815.
52. de Martino M., Chiarugi A., Boner A., Montini G., de'Angelis G.L. Working Towards an Appropriate Use of Ibuprofen in Children: An Evidence-Based Appraisal. *Drugs.* 2017. 77. 1295-1311. doi: 10.1007/s40265-017-0751-z.
53. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» від 22 лютого 2022 року № 358. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020_762_protocol_covid19.pdf

Отримано/Received 11.01.2022

Рецензовано/Revised 18.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 20.01.2022 ■

Information about author

Tamara Borysova, Professor, Head of the department of Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: toma.inform@gmail.com; phone +380504225709; <https://orcid.org/0000-0001-8347-4348>

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

T.P. Borysova

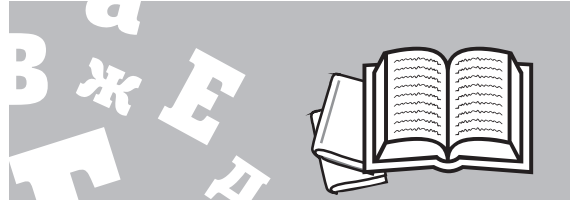
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Safe use of ibuprofen in COVID-19 in children

Absrtact. The literature review presents current data on the use of ibuprofen in COVID-19. Features of omicron-variant of the disease are presented, which, unlike previous outbreaks, has a very high level of transmission, shorter average incubation period, increased incidence among children. Because most children have mild to moderate COVID-19, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including ibuprofen, are the most commonly used drugs in childhood to relieve pain and fever. During the first outbreak of COVID-19, NSAID and ibuprofen have been suggested to be dangerous for use in COVID-19 because they may increase the risk of severe and fatal COVID-19 disease. Experimental and clinical data on the safe use of ibuprofen in COVID-19 are presented. To date, there is no increased risk of COVID-19

infection with ibuprofen. In addition, there was no increased risk of hospitalization or severe COVID-19, death of patients taking ibuprofen. A lower risk of death has been found in patients with COVID-19 who received NSAIDs, consistent with a reduction in inflammation and a cytokine storm in severe COVID-19 and a protective role for NSAIDs. According to the Protocol "Provision of medical care for the treatment of coronary heart disease (COVID-19)" in mild to moderate disease in children, symptomatic treatment of fever and pain with ibuprofen is indicated. Thus, according to WHO guidelines and available clinical data, ibuprofen can be safely used for analgesic and antipyretic effects in children with COVID-19.

Keywords: COVID-19; children; ibuprofen; review



Клінічні особливості гіперпролактинемії в дітей: сучасні методи діагностики та лікування

Резюме. Гіперпролактинемія — поширене ендокринне захворювання, яке може бути пов'язане зі значною захворюваністю та інвалідизацією населення. Проведений систематичний огляд літературних джерел щодо діагностики та результатів лікування пацієнтів з гіперпролактинемією, включаючи медикаментозно-резистентні мікро- та макроаденоми гіпофіза, щоб виділити найбільш суттєві практичні рекомендації. Метою даного літературного огляду є прагнення надання алгоритмів диференціальної діагностики та клінічного спостереження пацієнтів, порівняння ефективності та побічних ефектів лікарських засобів, хірургічних втручань та променевої терапії при лікуванні гіперпролактинемії. Пролактиноми є найбільш поширеними аденомами гіпофіза у дітей старшого віку. Їх питома вага у структурі аденом гіпофіза становить близько 50 %. Клінічна картина залежить від віку, статі дитини, обсягу й особливостей росту пухлини. Провідними клінічними проявами гіперпролактинемії є: порушення репродуктивної системи, в тому числі ознаки розвитку вторинного гіпогонадоного гіпогонадизму, сексуальна дисфункція, психоемоційні розлади, ендокринно-обмінні порушення. Основним критерієм діагностики гіперпролактинемії є концентрація пролактину в сироватці крові вище від верхньої межі фізіологічної норми. Первинний крок у лікуванні хворих з макроаденомою гіпофіза — це контроль компресійних ефектів пухлини, включаючи здавлення хіазми зорових нервів, з подальшим відновленням функції гонад. Головними напрямками лікування гіперпролактинемії є: відновлення та підтримання нормальної функції статевих залоз; відновлення фертильності; профілактика остеопорозу. Агоністи дофамінових рецепторів є золотим стандартом при лікуванні гіперпролактинемії. Тим не менш низка людей не реагують задовільно на ці лікарські засоби. В такому разі при наявності пухлин гіпофіза, крім медикаментозного лікування використовують оперативне втручання та променеву терапію. Однак оперативне втручання та променева терапія не є методами первинного вибору ведення хворих із пролактинсекретуючими аденомами гіпофіза, перевага передусім віддається медикаментозній терапії. Прогноз перебігу пролактином є сприятливим і ґрунтується на результатах динамічного спостереження та наявності маркерів агресивності даної аденоми.

Ключові слова: гіперпролактинемія; пролактинома; агоністи дофамінових рецепторів; лікування; огляд

Вступ

Гіперпролактинемія — це найбільш поширене захворювання гіпоталамо-гіпофізарної системи, що характеризується гіпогонадизмом, безпліддям або, у разі макроаденом, симптомами, пов'язаними з мас-ефектом (головним болем і дефектами поля зору) [2].

Загалом лікування гіперпролактинемії, вторинної щодо макроаденоми гіпофіза, залежить від клініч-

них обставин [23]. Лікарські засоби, що представлені агоністами дофамінових рецепторів (АДР), є першою ланкою лікування, при цьому хірургічне втручання та радіотерапія призначені тільки для рефрактерних пацієнтів та осіб з непереносимістю медикаментозних засобів. Первинна мета лікування хворих з макроаденомою гіпофіза — контроль компресійних ефектів пухлини, включаючи здавлення хіазми зорових нервів, вторинною метою є відновлення функції гонад [1].

Водночас показання та методи лікування гіперпролактинемії, спричиненої мікроаденомами гіпофіза, менш чітко окреслені. Зазвичай цитовані показання для лікування мікропролактином включають безпліддя, гіпогонадізм, запобігання втраті кісткової маси та стійку галакторею. Лікування АДР може відновити нормальний рівень пролактину та функцію гонад. Однак дія деяких із цих лікарських засобів може бути пов'язана з такими побічними ефектами, як нудота, блювання, психоз і дискінезія [34].

Проблема раціонального вибору того чи іншого методу лікування гіперпролактинемії, який буде найефективнішим і викликати найменші побічні ефекти в конкретній клінічній ситуації, є досить актуальною.

Клінічні особливості гіперпролактинемії

Провідними клінічними проявами гіперпролактинемії є: порушення репродуктивної системи, в тому числі ознаки розвитку вторинного гіпогонадотропного гіпогонадізму, сексуальна дисфункція, психоемоційні розлади, ендокринно-обмінні порушення.

Порушення репродуктивної системи, асоційовані з гіперпролактинемією, у дівчат клінічно проявляються у вигляді первинної або вторинної аменореї (80 %), олігоопсоменореї, зниження лібідо, сухості слизової оболонки піхви, галактореї (78 %), безпліддя (70 %). Поєднання аменореї та галактореї в 70 % випадків обумовлене гіперпролактинемією. У пацієнок з гіперпролактинемією можуть реєструватися і патологічні зміни з боку молочних залоз: макромастія, масталгія, передчасні інволютивні процеси, доброякісні захворювання молочних залоз. Невиношування вагітності в ранні терміни гестації пов'язане зі зниженням рівня білкових і стероїдних гормонів трофобласта на тлі гіперпролактинемії [10].

Клінічні прояви гіперпролактинемії залежать від рівня концентрації пролактину (prolactin — PRL) у сироватці крові. Так, при помірному надлишку PRL (31–50 мкг/л) у дівчат-підлітків спостерігається збереження менструального циклу, вкорочення лютеїнової фази, недостатність функції жовтого тіла, можливі ановуляція та зниження лібідо, при рівні концентрації PRL 51–75 мкг/л — олігоменорея, а при значному підвищенні вмісту PRL (> 100 мкг/л) — галакторея, аменорея та формування гіпогонадізму.

У хлопців-підлітків спостерігаються зниження або відсутність лібідо, імпотенція, олігоспермія, передчасна еякуляція, гінекомастія, недостатній розвиток вторинних статевих ознак (мікрогеніталізм), рідше — галакторея. Характерною є резистентність до терапії тестостероном. Водночас можлива наявність синдрому ізольованого пубархе [7].

Індуковані гіперпролактинемією психоемоційні розлади характеризуються немотивованим астеничним синдромом, емоційною лабільністю, підвищеною дратівливістю, схильністю до депресивних реакцій, порушеннями пам'яті та концентрації уваги.

Основними проявами ендокринно-обмінних порушень є низькорослість, ожиріння, інсуліноре-

зистентність і остеопороз. Надлишок маси тіла відзначається більш ніж у половини хворих із гіперпролактинемією.

При об'ємному ураженні центральної нервової системи також маніфестують неврологічні ознаки, характер яких обумовлений особливостями експансії пухлини у структури головного мозку.

Пролактиноми є найбільш поширеними аденомами гіпофіза в дітей старшого віку. Їх питома вага у структурі аденом гіпофіза становить близько 50 %. Клінічна картина залежить від віку, статі дитини, об'єму й особливостей росту пухлини. Всупереч поширеній думці, гінекомастія не є патогномонічним проявом пролактиному. Характерною ознакою ураження центральної нервової системи при пролактиноммах є загальномозкова симптоматика (головний біль, нудота, блювання), що не пов'язана з розміром пухлини і рівнем концентрації PRL, а зумовлена підвищенням внутрішньочерепного тиску. Головний біль частіше зустрічається у хлопчиків (67–77 %), ніж у дівчаток (17–30 %). Значне поширення пухлини за межі турецького сидла в основу головного мозку спричиняє судому, оклюзивну гідроцефалію, можливе залучення черепних нервів із формуванням осередкової симптоматики. Виникнення гострого крововиливу в аденому (гіпофізарної апоплексії) супроводжується швидким збільшенням її об'єму і неприємністю, часто з фатальними наслідками [6]. Порушення зору, від зниження кольорового сприйняття, скотом, квадрантного порушення зору до бітемпоральної геміанопсії, спостерігаються при супраселлярному поширенні пухлини та компресії хіазми зорових нервів; окулоухові розлади (офтальмоплегія, диплопія, птоз) — при параселлярній інвазії пухлини в кавернозні синуси; розвиток ліквореї та назальної кровотечі — при інфраселлярному розростанні пухлини та пошкодженні діафрагми турецького сидла [8].

Діагностика та диференціальна діагностика

Для виключення ановуляції у дівчат-підлітків, спричиненої гіперпролактинемією, що характеризується інтервалом між менструальними циклами понад 45 днів або аменореєю понад три місяці, необхідно провести комплексне обстеження [17]:

1. Отримання докладних даних із анамнезу життя з акцентом на дієтичні уподобання, розлади харчової поведінки, ставлення до фізичних вправ і спортивних тренувань, психологічні особливості особистості (перфекціонізм і висока потреба у суспільному схваленні, амбіції та надвисокі вимоги щодо себе та інших), коливання маси тіла, якість сну, стресорний вплив, емоційну лабільність, менструальний щоденник, наявність переломів і зловживання психоактивними речовинами, дані родинного анамнезу щодо харчових і репродуктивних розладів.

2. Повне фізикальне обстеження, в тому числі гінекологічний огляд (зовнішній та, в окремих випадках, бімануальний), з метою оцінити можливість органічної етіології аменореї (рівень доказовості 1).

3. Рекомендується лабораторний скринінг із залученням загального аналізу крові, біохімічного дослідження крові з визначенням електролітів (калію, натрію, хлору, магнію), глюкози, бікарбонату, азоту сечовини крові, креатиніну, С-реактивного протеїну; гормональне обстеження (β -хоріонічний гонадотропін людини для виключення вагітності, тиреотропний гормон (ТТГ), вільний тироксин (вТ4), пролактин (PRL), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), естрадіол (Е2) та антимюллерів гормон (АМГ), тестостерон (Т), дегідроепіандростерону сульфат (ДГЕА-С), 17-гідроксипрогестерон (17-ОНП) (рівень доказовості 1).

Основним критерієм діагностики гіперпролактинемії є концентрація PRL у сироватці крові, що вище від верхньої межі фізіологічної норми. Референтні значення вмісту пролактину надані в табл. 1.

Забір крові для дослідження концентрації PRL здійснюють у ранковій годині доби, зазвичай через 3–4 години після того, як пацієнт прокинувся. Для діагностики гіперпролактинемії досить одного дослідження вмісту PRL у сироватці крові (рівень доказовості 1). Динамічне дослідження концентрації PRL з розведенням досліджуваної сироватки крові рекомендується тільки в тих випадках, коли спостерігається невідповідність об'єму пухлини та рівня концентрації PRL (рівень доказовості 1). Hook-effect (ефект петлі) спостерігається при надзвичайно високих концентраціях PRL у сироватці крові, зазвичай при гігантських пролактиномах. Значна кількість циркулюючого PRL призводить до перенасичення наявних антитіл при імуноферментативному аналізі, недооцінці загальної кількості PRL та хибнозанижених показань. Розвиток ефекту петлі слід виключати у пацієнтів з макроаденомами (≥ 30 мм) гіпофіза

у разі фізіологічного та незначно підвищеного рівня PRL (≤ 250 нг/мл) [33].

У пацієнтів з безсимптомною гіперпролактинемією рекомендується визначення макропролактину (рівень доказовості 3). Макропролактинемія серед пацієнтів з гіперпролактинемією зустрічається у 10–46 % випадків [32].

У дівчат-підлітків з синдромом аменореї рекомендується диференціювати гіперпролактинемію з іншими причинами ановуляції (табл. 2).

4. Після встановлення патологічного характеру гіперпролактинемії всім хворим рекомендується проведення візуалізації гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, методом вибору якої є магнітно-резонансна томографія (МРТ) з контрастним підсиленням (її діагностична цінність становить 83–87 %) (рис. 1, 2).

Проведення магнітно-резонансної томографії головного мозку (зі зрізами гіпофіза та контрастуванням) показано пацієнтам з даними анамнезу щодо наявності сильних або постійних головних болів; постійного блювання (несамоіндукованого); зміни зору, полідипсії або поліурії, латеральних неврологічних ознак; клінічних симптомів та/або лабораторних результатів, що свідчать про дефіцит або надлишок гормонів гіпофіза (рівень доказовості 1).

Для якісної МРТ-діагностики мікроаденом гіпофіза сьогодні використовується система комп'ютерної діагностики мікроаденом гіпофіза (Pituitary microadenoma computer-aided diagnosis (PM-CAD) system). PM-CAD показала діагностичну точність 94,36 % та показник AUC 98,13 % у наборі даних тестування [19].

5. Всім дівчатам-підліткам з аменореєю понад 6 місяців, а також при лікуванні з приводу гіпогонадізму екзогенними гонадотропінами рекомендується проведення денситометрії (рівень доказовості 2).

Таблиця 1. Уміст пролактину в сироватці крові у здорових дітей і дорослих

Вік і стать	Концентрація пролактину	
	мМО/л*	мкг/л
Діти до 10 років	91–526	1,91–11,05
Дівчата 11–18 років за стадією статевого розвитку за J. Tanner:		
— I	308–412	3,6–12
— II	120–208	2,6–18
— IV–V	244–308	3,2–20
Хлопці 11–18 років за стадією статевого розвитку за J. Tanner:		
— I	220–260	≤ 10
— II	220–260	$\leq 6,1$
— IV–V	220–260	2,8–11
Жінки репродуктивного віку	61–512	1,28–10,75
Вагітність 12 тижнів	500–2000	10,5–42
Вагітність 12–28 тижнів	2000–6000	42–126
Вагітність 29–40 тижнів	4000–10 000	84–210
Постменопауза (старше 45 років)	64–354	1,34–7,43
Чоловіки	58–475	1,22–9,98

Примітка: * — 1 мМО/мл = 21,2 нг/мл (WHO Standard 84/500).

Лікування

Основними напрямками лікування гіперпролактинемії є: відновлення та підтримання нормальної функції статевих залоз; відновлення фертильності; профілактика остеопорозу. При наявності пухлини гіпофіза, крім медикаментозного лікування, використовують оперативне втручання та променеву терапію. Однак оперативне втручання та променева терапія не є методами первинного вибору ведення хворих із пролактинсекретуючими аденомами гіпофіза, перевага передусім віддається медикаментозній терапії.

Основними показаннями для проведення лікування гіперпролактинемії вважають наявність олігоменореї в дівчат і андрогенної недостатності у хлопців-підлітків, галактореї, значного об'єму пухлини, особливо в випадках із порушенням зору. Вважають, що макропролактинемія та безсимптомні мікропролактиніоми не вимагають специфічного лікування (рівень доказовості 2). Диференційований підхід до вибору методів лікування гіперпролактинемії наведений на рис. 3.

Консервативне лікування з використанням агоністів дофамінових рецепторів

Методом первинного вибору медикаментозного лікування патологічної гіперпролактинемії є терапія агоністами дофамінових рецепторів (рівень доказовості 1). Найбільш часто використовуваними АДР при

лікуванні гіперпролактинемії є бромокриптин (BRC), каберголін (CAB), перголід, квінаголін, їх середні терапевтичні дози надані в табл. 3.

Бромокриптин, каберголін, перголід і квінаголін взаємодіють з D₂-рецепторами дофаміну, які експресують на лактотрофах гіпофіза, що призводить до репресії транскрипції гена PRL. Агоністи дофамінових рецепторів також інгібують мітоз лактотрофів та індукують розвиток периваскулярного фіброзу, обумовлюючи регрес пухлини. Рекомендується використовувати каберголін, який має найбільшу селективність і афінітет до D₂-рецепторів і значно виражену пролактинзнижувальну дію порівняно з іншими агоністами дофамінових рецепторів (рівень доказовості 1). Перший клініко-морфологічний ефект терапії агоністами дофамінових рецепторів може відзначитися вже через 6–8 тижнів від початку курсу лікування.

Агоністи дофамінових рецепторів є золотим стандартом при лікуванні гіперпролактинемії. Проте частка людей не реагують задовільно на ці лікарські засоби. Показано, що у 20 % хворих з макропролактиніомами і у 10 % пацієнтів з мікропролактиніомами на тлі лікування АДР рівень концентрації PRL може залишатися вищим від фізіологічної норми.

Двома основними несприятливими прогностичними факторами формування медикаментозної резистентності є чоловіча стать та інвазивність пухлини. Існує низка потенційних механізмів для пояснення стійкості до АДР. Стійкість до АДР у більшості випадків пов'язана зі зниженням транскрипції гена D₂R, що призводить до 4-кратного зменшення кількості D₂R на клітинній мембрані. Крім того, спостерігається зниження білка G, який з'єднує D₂R з аденілатциклазою, що ще більше зменшує здатність дофаміну пригнічувати секрецію PRL.

Шуман Ванг та співавт. [35] продемонстрували, що підвищення експресії MAPK11 або MAPK14 (за рахунок активації шляху p38 MAPK) також може призвести до стійкості до бромокриптину при пролактиніомах.

Пацієнти, які на початку лікування реагують на АДР, пізніше рідко можуть стати резистентними до цих препаратів [24]. Найчастіше даний ефект відбувається через недотримання правил прийому препарату,

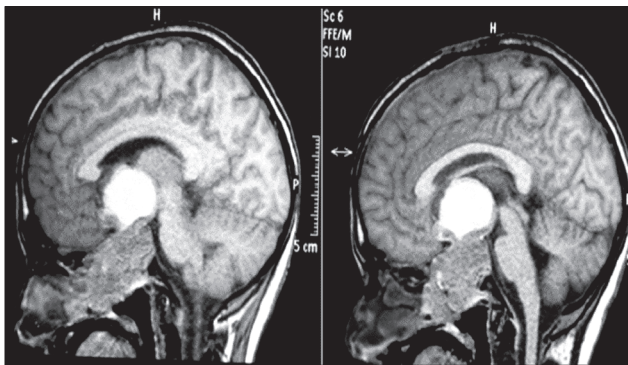


Рисунок 1. Сагітальний розріз МРТ, що показує інвазивні утворення в селярній, надселярній та інфраселярній ділянках [8]

Таблиця 2. Диференціальна діагностика гіперпролактинемії з іншими причинами ановуляції [17]

Тип захворювання	ЛГ (МО/л)	ФСГ (МО/л)	ЛГ/ФСГ	Е2 (пг/мл)	П4 (нг/мл)	АМГ (нг/мл)	PRL (нг/мл)	ТТГ (мг/дл)	вТ4 (мг/дл)	ДГЕА-С (мг/дл)	17-ОНП (нг/дл)	Т (нг/дл)
Гіперпролактинемія	< 10	< 10	ЛГ < ФСГ	< 50	< 1	N	↑	N/↑	N	N/↑	N	N
Функціональна гіпоталамічна аменорея	< 10	< 10	1	< 50	< 1	> 1	N/↓	N/↓	N	N	N	N/↓
Первинний гіпогонадізм	> 15	> 15	ФСГ > ЛГ	< 50	< 1	< 0,5	N	N/↑	N/↓	N	N	N/↓
Синдром полікістозних яєчників	< 15	< 10	ЛГ > ФСГ	< 50	< 1	N/↑	N/↑	N	N	N/↑	N	N/↑
Вроджена гіперплазія кори наднирників, неklasична форма	< 15	< 10	ЛГ > ФСГ	< 50	≤ 1	N	N	N	N	N/↑	↑	↑

Примітка: N – значення показника в межах референсного діапазону; П4 – прогестерон.

рідко — внаслідок можливої подальшої малігнізації пролактиноми. У деяких випадках розвиток резистентності до АДР обумовлений одночасним застосуванням замісної гормональної естрогенової чи тестостеронової терапії [28].

Для визначення стійкості до терапії агоністами дофаміну були запропоновані різні довільні концепції. Сьогодні багато експертів прийняли твердження, запропоноване М.Е. Molitch [26], яке включає нездатність нормалізувати рівень PRL і зменшити розмір

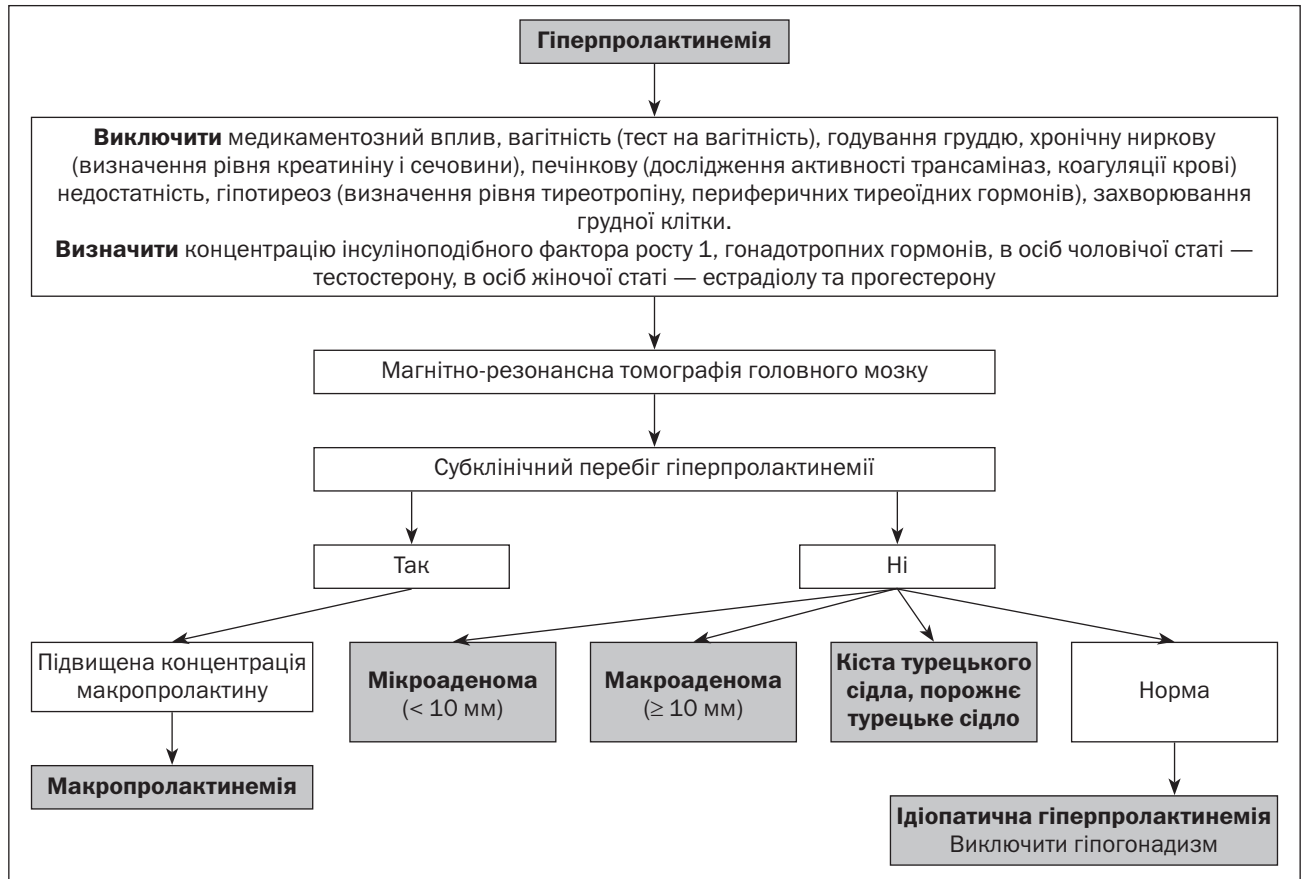


Рисунок 2. Алгоритм діагностики і диференціальної діагностики синдрому гіперпролактинемії

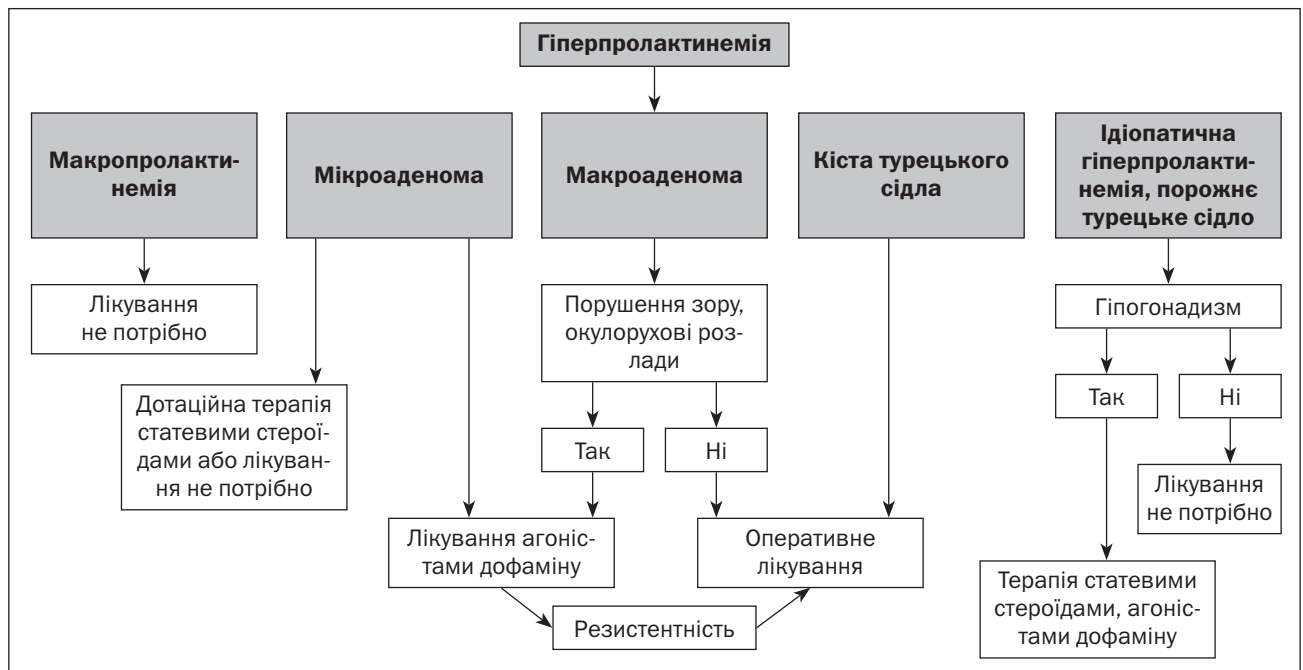


Рисунок 3. Диференційований підхід до вибору методів лікування гіперпролактинемії

Таблиця 3. Агоністи дофамінових рецепторів

Лікарський засіб	Терапевтична доза	Побічні ефекти
Бромокриптин	2,5–15 мг/добу	Нудота, блювання, біль у животі
Каберголін	0,5–3,5 мг/тиждень	Ортостатична гіпотензія, кальцифікації клапанів аорти
Перголід мезилату	50–250 мкг/добу	Загострення психозів, зміни настрою, кальцифікації клапанів аорти
Квінаголін	0,03–0,5 мг/добу	Головний біль, сонливість, запаморочення або непритомність, втомлюваність або слабкість

макропролактиноми на $\geq 50\%$ від початкових параметрів за допомогою максимальних звичайних доз медикаментів (7,5 мг/добу бромокриптину, 225 мкг/добу хінаголіду або 2,0 мг/тиждень каберголіну). Загальна поширеність стійкості до BRC становить 20–30 % та для САВ — близько 10 % [22]. Стійкість до хінаголіду встановити складніше, оскільки немає великих опублікованих метааналізів клінічних випробувань, у яких хінаголід призначався як монотерапія. У метааналізі, що порівнює вплив бромокриптину та хінаголіду на супресію гіперпролактинемії, не було виявлено значних відмінностей між обома препаратами, хоча повідомлялося, що хінаголід може призначатися значній частині пацієнтів, резистентних до бромокриптину [4].

Лікування медикаментозно-стійких пролактином включає кілька варіантів ведення. Хворим, які перебували на лікуванні бромокриптином, призначають каберголін, що нормалізує рівень пролактину у 80 % випадків (рівень доказовості 1). При резистентних до медикаментозного лікування і злоякісних пролактиномах у разі відсутності побічних ефектів рекомендується збільшення дози АДР до максимальних значень, із розрахунку на можливість подальшого її зниження. Таким пацієнтам рекомендується періодичний ехокардіографічний моніторинг через можливий ризик фіброзу клапанів серця. Водночас підтримання максимальних доз САВ на рівні 3,5 мг/тиждень може призвести до прогресивного гормонального контролю у значній частині пацієнтів. Повна резистентність до САВ зустрічається досить рідко.

Консервативне лікування з використанням лікарських засобів інших груп

Злоякісний перебіг макропролактином може стати показанням для призначення алкілуючої речовини темозоломіду (рівень доказовості 3) [5].

Для лікування гіпогонадізму та відновлення фертильності й індукції овуляції у пацієток з гіперпролактинемією рекомендоване призначення кломіфену цитрату, гонадотропінів або пульсуючої терапії гонадотропінами [18].

Використання антагоністів естрогенових рецепторів в минулому не досягло особливого успіху. Лікування тамоксифеном пацієнтів з бромокриптин-резистентною пролактиномою викликало лише помірне зниження концентрації пролактину [5].

Нещодавно Хуа Гао та співавт. [15] повідомили про деякі пролактин-знижувальні ефекти фулвестранту,

нового антагоніста естрогенових рецепторів, у клітинних лініях гіпофіза і на моделі щурів, але досі невідомо, чи зможе це з'єднання повернути резистентність до АДР при пролактиномах у людини. Цікавим є той факт, що у чоловіків з резистентною макропролактиномою та гіпогонадізмом було показано, що додавання тестостерону ще більше підвищує медикаментозну резистентність до АДР, а використання анастрозолу, інгібітора ароматази, дозволило значно знизити концентрацію пролактину при нижчих дозах каберголіну.

Прогнозування та менеджмент медикаментозно-резистентних пролактином до АДР залишається не до кінця вивченою проблемою, а контролюючі молекулярні механізми мають складні багатоканальні шляхи за межами активації D_2R .

Інноваційним впровадженням в лікуванні пролактином є пошук нових терапевтичних методів, які перешкоджають ангиогенезу або проліферації клітин, таргетна терапія, що, наприклад, заснована на різних рівнях специфічної експресії кількох підтипів рецепторів ErbB у пролактиномах, які по-різному пов'язані з інвазією пухлини та відповіддю на АДР [10].

Цзигао Ван та співавт. [36] за допомогою біоінформаційного аналізу ідентифікували мкРНК, пов'язані з інвазивністю пролактинсекретуючих пухлин, з визначенням 20 генів-концентраторів. Для активованих мкРНК гени-концентратори включали: *RHOB*, *PTPN11*, *SNAI2*, *UBE2D1*, *SFI*, *PDPN*, *NUP43*, *YY1*, *HIF1A* та *SNRPD3*. Для супресованих мкРНК гени-концентратори були представлені *EGFR*, *CTNBN1*, *ESR1*, *CDKN1A*, *CCND1*, *CYCS*, *DNAJC10*, *IL8*, *CUL3* та *IGF1R*. Серед цих генів *EGFR* (ген рецептора епідермального фактора зростання) продемонстрував найвищий ступінь впливу, і це передбачає, що саме *EGFR* може бути ключовою мішенню таргетної терапії, пов'язаною з подоланням агресивності пролактином.

Хіденорі Фукуока та співавт. [13] продемонстрували супресивну дію лапатинібу, інгібітора тирозинкінази, на пролактин-секретуючі пухлини у щурів, а також на експресію та секрецію мРНК пролактину в культурах клітин пролактиноми людини *in vitro*.

Оделія Купер та співавт. [10] вперше повідомили в пілотному дослідженні про сприятливий вплив лапатинібу на рівень пролактину та об'єм пухлин у 2 суб'єктів з макропролактиномами, які були стійкі до високих доз каберголіну.

Висока експресія рецепторів соматостатину підтипів 2 і 5 також була виявлена при деяких резистентних

пролактиномах і може корелювати з позитивною відповіддю на терапію, що поєднує каберголін і октреотид [14]. Оскільки система трансформуючого фактора росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), ймовірно, бере участь у дофамінергічних функціях інгібіції та зростання лактотрофів, а TGF- $\beta 1$ експресує у пролактиномах, особливо резистентних [20], вплив на дану ланку патогенезу може стати перспективним лікуванням, що подолає резистентність до АДР. Нещодавно було продемонстровано, що введення *in vivo* кількох аналогів тромбоспондину 1 (TSP1), природного активатора TGF- $\beta 1$, здатне протидіяти розвитку гіперпролактинемії, індукованої естрадіолом, у щурів [27].

Хірургічне лікування

Відсутність ефективності терапії високими дозами каберголіну або непереносимість карберголіну є показаннями для оперативного лікування (рівень доказовості 2). Також показаннями для проведення оперативного втручання при пухлинах хіазмально-селярної ділянки є: зниження гостроти зору та звуження його полів, обумовлені здавленням пухлиною зорового перехресту і зорових нервів; порушення функції окуломохових нервів у зв'язку зі здавленням їх пухлиною; крововилив у пухлину.

Гігантські пролактиноми — це пухлини, що локалізовані більш ніж на 40 мм від середини *jugum sphenoidale* або розміщені в межах 6 мм від отвору Монро та потребують комбінованого лікування [29].

У разі екстраселярної локалізації аденоми слід уникати хірургічного втручання [9].

Методом вибору при лікуванні аденом гіпофіза та інших об'ємних утворень хіазмально-селярної ділянки є трансфеноїдальне хірургічне втручання: мікрохірургічні й ендоскопічні методи. При неможливості проведення трансфеноїдального втручання застосовується транскраніальний оперативний доступ [30]. В осіб із гіперпролактинемією, індукованою лікарськими засобами, рекомендується відміна причинно-значущого препарату або його заміна на альтернативний засіб протягом трьох діб з подальшим повторним визначенням рівня PRL у сироватці крові. У випадках, коли відміна препарату неможлива, проводять MPT гіпоталамо-гіпофізарної ділянки головного мозку (рі-

вень доказовості 2). Гіперпролактинемія, індукована лікарськими засобами, не вимагає медикаментозного лікування (рівень доказовості 2). Тільки при неможливості відміни причинно-значущого препарату рекомендується обережне призначення АДР (рівень доказовості 3).

Променева терапія

Хоча променева терапія (ПТ) використовується сьогодні набагато рідше, ніж у минулому, вона все ж таки може бути останнім методом вибору для медикаментозно-стійких пацієнтів, які зазнали невдалого хірургічного лікування і в яких спостерігається інвазивна чи прогресуюча пролактинома [24]. ПТ може досить ефективно контролювати зростання пухлини, але для досягнення максимального антисекреторного ефекту часто потрібно багато років, а нормалізація гіперпролактинемії відбувається лише в 1/3 випадків [16]. Доступно кілька методик доставки радіотерапевтичної речовини. При лікуванні неоперабельної пролактиноми як звичайна фракціонована променева терапія, так і стереотаксична радіохірургія дозволяють нормалізувати рівні пролактину з однаковою швидкістю: у 20–40 % пацієнтів протягом середнього катamnестичного спостереження 3–10 років [31].

При додаванні медикаментозної терапії нормалізація пролактину може бути остаточно досягнута у 80–90 % пацієнтів. Показана ефективність радіонуклідної терапії пептидних рецепторів октреотидом 111-індія ДТРА у пацієнтів з гігантськими пролактиномами, резистентними до каберголіну та октреотиду [3].

Гіпопігуїтаризм є очікуваним результатом променевої терапії. Загальна частота інших побічних ефектів, пов'язаних із ПТ, є низькою. [21].

Прогноз

Прогноз перебігу пролактином є сприятливим і ґрунтується на результатах динамічного спостереження та наявності маркерів агресивності даної аденоми (табл. 4).

Повна тривала ремісія при мікроаденомах становить 61,1 %, при макроаденомах — 26,2 %.

При плануванні вагітності у молодій медикаментозно-резистентної пацієнтки з макропролактиною

Таблиця 4. Маркери агресивності пролактином [11]

Маркер агресивності	Клінічна асоціація
Ki-67MIB-1 LI	Асоціація з резистентністю до агоністів дофамінових рецепторів Немає зв'язку з розміром пухлини Асоціація зі зляккісною прогресією Висока кореляція з інвазивністю
PCNA (Proliferating cell nuclear antigen — ядерний антиген проліферуючих клітин)	Асоціація з рецидивом пухлини
Циклін D1	Асоціація з агресією пухлини
Циклін E	Високий рівень при макропролактиномах
Комплекс E-кадгерін/катенін/p120	Зниження при інвазивних пролактиномах

необхідно враховувати можливий ризик зростання пухлини під час гестації, який виникає приблизно у 30 % випадків, якщо пухлина не була зменшена у розмірі попередніми консервативними та/або хірургічними методами лікування [25].

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. Тронько М.Д., Антикін 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.
3. Baldari S., Ferrai F., Alafaci C. et al. First demonstration of the effectiveness of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with 111In-DTPA-octreotide in a giant PRL-secreting pituitary adenoma resistant to conventional treatment. *Pituitary*. 2012 Dec. 15 (Suppl. 1). S57-60. doi: 10.1007/s11102-011-0373-5.
4. Barlier A., Jaquet P. Quinagolide — a valuable treatment option for hyperprolactinaemia. *Eur. J. Endocrinol.* 2006 Feb. 154(2). 187-95.
5. Bengtsson D., Schroder H.D., Andersen M. et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015 Apr. 100(4). 1689-98. doi: 10.1210/jc.2014-4350.
6. 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.
7. Capozzi A., Scambia G., Pontecorvi A., Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol. Endocrinol.* 2015 Jul. 31(7). 506-10. doi: 10.3109/09513590.2015.1017810.
8. 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.
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. Cooper O., Mamelak A., Bannykh S. et al. Prolactinoma ErbB receptor expression and targeted therapy for aggressive tumors. *Endocrine*. 2014 Jun. 46(2). 318-27. doi: 10.1007/s12020-013-0093-x.
11. Drummond J., Roncaroli F., Grossman A.B. et al. Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019 Jul 1. 104(7). 2473-2489. doi: 10.1210/jc.2018-00688].
12. Eren E., Yapıcı Ş., Çakır E.D., Ceylan L.A., Sağlam H., Tarım 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. Fukuoka H., Cooper O., Mizutani J. et al. HER2/ErbB2 receptor signaling in rat and human prolactinoma cells: strategy for targeted prolactinoma therapy. *Mol. Endocrinol.* 2011 Jan. 25(1). 92-103. doi: 10.1210/me.2010-0353.
14. Fusco A., Lugli F., Sacco E. et al. Efficacy of the combined cabergoline and octreotide treatment in a case of a dopamine-agonist resistant macroprolactinoma. *Pituitary*. 2011 Dec. 14(4). 351-7. doi: 10.1007/s11102-008-0162-y.
15. Gao H., Xue Y., Cao L. et al. ESRI and its antagonist fulvestrant in pituitary adenomas. *Mol. Cell Endocrinol.* 2017 Mar 5. 443. 32-41. doi: 10.1016/j.mce.2016.12.029.
16. Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G., Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr. Rev.* 2006 Aug. 27(5). 485-534.
17. Gordon C.M., Ackerman K.E., Berga S.L. et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017 May 1. 102(5). 1413-1439. doi: 10.1210/jc.2017-00131.
18. Heidari Z., Hosseinpanah F., Shirazian N. Achievement of fertility in an infertile man with resistant macroprolactinoma using high-dose bromocriptine and a combination of human chorionic gonadotropin and an aromatase inhibitor. *Endocr. Pract.* 2010 Jul-Aug. 16(4). 669-72. doi: 10.4158/EP10026.CR.
19. Li Q., Zhu Y., Chen M. et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm to Automatic Detection of Pituitary Microadenoma From MRI. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021 Nov 29. 8. 758690. doi: 10.3389/fmed.2021.758690.
20. Li Z., Liu Q., Li C. et al. The role of TGF-β/Smad signaling in dopamine agonist-resistant prolactinomas. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015 Feb 15. 402. 64-71. doi: 10.1016/j.mce.2014.12.024.
21. Loeffler J.S., Shih H.A. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Jul. 96(7). 1992-2003. doi: 10.1210/jc.2011-0251.
22. Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2019. 109(1). 42-50. doi: 10.1159/000495775.
23. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R. et al.; 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.
24. Molitch M.E. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2017 Feb 7. 317(5). 516-524. doi: 10.1001/jama.2016.19699.
25. Molitch M.E. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur. J. Endocrinol.* 2015 May. 172(5). R205-13. doi: 10.1530/EJE-14-0848.
26. Molitch M.E. Management of medically refractory prolactinoma. *J. Neurooncol.* 2014. 117(3). 421-8.
27. Recouvreux M.V., Camilletti M.A., Rifkin D.B. et al. The pituitary TGFβ1 system as a novel target for the treatment of resistant prolactinomas. *J. Endocrinol.* 2016 Mar. 228(3). R73-83. doi: 10.1530/JOE-15-0451.
28. Shimazu S., Shimatsu A., Yamada S. et al. Resistance to dopamine agonists in prolactinoma is correlated with reduction of dopamine D2 receptor long isoform mRNA levels. *Eur. J. Endocrinol.* 2012. 166(3). 383-90.
29. Shimon I., Sosa E., Mendoza V. et al. Giant prolactinomas larger than 60 mm in size: a cohort of massive and aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*. 2016 Aug. 19(4). 429-36. doi: 10.1007/s11102-016-0723-4. PMID: 27138902.
30. Trott J.F., Schennink A., Petrie W.K., Manjarin R., VanKlompberg 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.
31. Vasilev V., Daly A.F., Vroonen L., Zacharieva S., Beckers A. Resistant prolactinomas. *J. Endocrinol. Invest.* 2011 Apr. 34(4). 312-6.
32. Vilar L., Abucham J., Albuquerque J.L. et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas — An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society

of Endocrinology and Metabolism. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2018 Mar-Apr. 62(2). 236-263. doi: 10.20945/2359-3997000000032.

33. 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.

34. Wang A.T., Mullan R.J., Lane M.A. et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 2012 Jul 24. 1. 33. doi: 10.1186/2046-4053-1-33.

35. Wang S., Wang A., Zhang Y. et al. The role of MAPK11/12/13/14 (p38 MAPK) protein in dopamine agonist-resistant prolactinomas. *BMC*

Endocr. Disord. 2021 Nov 23. 21(1). 235. doi: 10.1186/s12902-021-00900-9.

36. Wang Z., Gao L., Guo X., Feng C., Deng K., Lian W., Xing B. Identification of microRNAs associated with the aggressiveness of prolactin pituitary tumors using bioinformatic analysis. *Oncol. Rep.* 2019 Aug. 42(2). 533-548. doi: 10.3892/or.2019.7173.

Отримано/Received 07.12.2021

Рецензовано/Revised 23.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 04.01.2022 ■

Information about authors

Aleksandr 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>.

Anna Nikulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-8617-9341>.

Tetiana Alieinykova, radiologist of the highest category, Municipal Non-Profit Enterprise "City Children's Clinical Hospital 6" of the Dnipro City Council, 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. Abaturov¹, A.O. Nikulina¹, T.D. Alieinykova²

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Municipal Non-Profit Enterprise "City Children's Clinical Hospital 6" of the Dnipro City Council, Dnipro, Ukraine

Clinical features of hyperprolactinemia in children: modern methods of diagnosis and treatment

Abstract. Hyperprolactinemia is a common endocrine disease that can be associated with significant morbidity and disability in the population. A systematic review of literature sources on the diagnosis and treatment results in patients with hyperprolactinemia, including drug-resistant micro- and macroadenomas of the pituitary gland, was carried out in order to highlight the most significant practical recommendations. The purpose of this literature review is to provide algorithms for differential diagnosis and clinical observation of patients, to compare the efficacy and side effects of drugs, surgeries, and radiation therapy in the treatment of hyperprolactinemia. Prolactinomas are the most common pituitary adenomas in older children. Their share in the structure of pituitary adenomas is about 50 %. The clinical picture depends on the age, sex of the child, volume and characteristics of tumor growth. The leading clinical manifestations of hyperprolactinemia are disorders of the reproductive system, including signs of the development of secondary hypogonadotropic hypogonadism, sexual dysfunction, psychoemotional disorders, and endocrine and metabolic disorders. The main criterion for the diagnosis of hyperprolactinemia is the concentration of prolactin

in the blood serum, which is above the upper limit of the physiological norm. The primary step in the treatment of patients with pituitary macroadenoma is to control the compression effects of the tumor, including compression of the optic chiasm, followed by restoration of gonadal function. The main areas of treatment for hyperprolactinemia are restoration and maintenance of the normal function of the gonads; restoration of fertility; prevention of osteoporosis. Dopamine receptor agonists are the gold standard in the treatment of hyperprolactinemia. However, some people do not respond satisfactorily to these drugs. In this case, in the presence of pituitary tumors, in addition to drug treatment, surgery and radiation therapy are used. But surgery and radiation therapy are not the primary methods of choice for the management of patients with prolactin-secreting pituitary adenomas; first of all, preference is given to drug therapy. The prognosis of the course of prolactinomas is favorable and is based on the results of dynamic observation and the presence of markers of the aggressiveness of this adenoma.

Keywords: hyperprolactinemia; prolactinoma; dopamine receptor agonists; treatment; review



Огляд іноземних джерел літератури щодо проблеми дитячого та підліткового ожиріння й віддалених наслідків

Резюме. Мета роботи — вивчити сучасний стан проблеми поширення надмірної ваги у дитячій популяції та наслідків такого порушення фізичного розвитку, проаналізувати нові діагностичні біомаркери реалізації коморбідності при ожирінні. Були опрацьовані й узагальнені вітчизняні та зарубіжні дані фахової літератури. Діагностичні критерії надмірної ваги у дитячому віці, запропоновані європейськими й американськими фаховими товариствами та рекомендовані ВООЗ, мають певні особливості і не є тотожними й уніфікованими. Спільними значущими клінічними критеріями є індекс маси тіла, масова частка власне жиркової тканини. Основними патогенетичними ланками, що активуються в дітей з надмірною вагою та сприяють реалізації віддалених наслідків, є запальна реакція, мітохондріальна й ендотеліальна дисфункція, що асоціюється з маніфестацією легеневої коморбідності та порушенням серцево-судинного благополуччя. Рівень смертності, пов'язаний з гострим коронарним синдромом, у пацієнтів з дуже високим індексом маси тіла вірогідно вищий, ніж у пацієнтів з більш низькими показниками (7,1 проти 4,8 %). Ендотеліальна дисфункція на доклінічному рівні ураження органів і систем визначає ступінь тяжкості захворювання у майбутньому, будучи причиною коморбідності. Внутрішньоклітинна молекула адгезії 1 (ICAM 1) та судинно-клітинна молекула адгезії 1 (VCAM 1) визначають ступінь активності циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК). Існує позитивний зв'язок між активністю ЦЕК, збільшенням вісцеральної жиркової тканини та холестерином ліпопротеїдів низької щільності, водночас кількість ЦЕК асоціюється з об'ємом жиркової тканини та рівнем систолічного артеріального тиску. Якісні та кількісні зміни ЦЕК можуть бути використані як діагностичні маркери для формування груп ризику для подальшого моніторингу та контролю.

Ключові слова: підліткове ожиріння; діагностичні маркери; циркулюючі ендотеліальні клітини; огляд

Ожиріння — важлива медико-соціальна проблема сучасності, що визначає перебіг постнатального періоду, високу ймовірність відтермінованої інвалідації та якість життя пацієнтів [2, 24]. Згідно з визначенням ВООЗ, надмірною вагою та ожирінням вважають аномальне або надмірне накопичення жиру, що становить ризик для здоров'я («abnormal or excessive fat accumulation that presents a risk to health») [28]. Основними факторами, що асоціюються з розвитком ожиріння, є генетична схильність, культура харчування, особливості нейрогуморальної регуляції процесів

травлення та порушення вуглеводного і ліпідного обміну [2, 17, 24, 43].

Мета роботи: вивчити сучасний стан поширення проблеми надмірної ваги у дитячій популяції та наслідки такого порушення фізичного розвитку, проаналізувати нові діагностичні біомаркери реалізації коморбідності при ожирінні.

Занепокоєння і стурбованість медичної спільноти щодо проблеми надмірної ваги зумовлені критичним зростанням у світі кількості дітей із зазначеною патологією. Так, ВООЗ станом на 2016 рік оприлюдни-

ла цифру понад 41 мільйон дітей віком до 5 років, які мають надмірну вагу та переважно мешкають у країнах Азії та Африки з низьким та середнім рівнем достатку населення [28].

Дані масштабного аналізу вивчення величин індексу маси тіла (ІМТ) та його інтерпретації в дітей, підлітків і дорослих у період з 1975 до 2016 року показали, що існуюча тенденція до збільшення ІМТ з досягненням плато на показниках високого рівня зможе витіснити поширення помірної та недостатньої маси тіла в дітей і підлітків до 2022 року. При цьому існують кореляційні зв'язки між величиною маси тіла у дитячому та дорослому віці [50].

Європейською асоціацією з вивчення ожиріння (European Association for the Study of Obesity) зазначено, що у 20 % дітей шкільного віку Європейського регіону відзначаються надмірна вага та зростаючий ризик розвитку хронічних захворювань у дорослому віці. Разом з тим кожна п'ята дитина з надмірною вагою має значні серцево-судинні ризики, цукровий діабет та ураження печінки [12].

Частота виявлення ожиріння в дітей, згідно з критеріями оцінки, рекомендованими ВООЗ, становила від близько 1 до 5,5 %, відповідно до результатів спостереження за дітьми середнього шкільного віку — 6–9 років — у 21 європейській країні впродовж 2007–2013 років. Південноєвропейський регіон (зокрема, Греція, Мальта, Італія, Іспанія) став лідируючим у поширенні даної патології. Натомість країни Західно- та Північноєвропейського регіону (Бельгія, Норвегія, Швеція) продемонстрували протилежну тенденцію [33].

Ще більшого поширення набула проблема надлишкової ваги у США, де впродовж 2015–2016 років частота ожиріння серед дітей віком 2–5 років становила 13,9 %, у дітей віком 6–11 років — 18,4 %, 12–19 років — 20,6 % відповідно [48].

Таке порушення фізичного розвитку дітей і підлітків може зберігатися в дорослому віці та поєднуватися з багатьма системними захворюваннями. Нещодавні дослідження продемонстрували істотну частоту розвитку цукрового діабету II типу (31 %), артеріальної гіпертензії (22 %), хронічних серцевих захворювань і раку (20 %) у дорослих, які були народжені передчасно та мали надмірну масу тіла у віці 12 років [32].

Високий показник масо-ростового коефіцієнта у грудному та ранньому дитячому віці також може вказувати на високу ймовірність розвитку надлишкової ваги й ожиріння з відповідною супутньою патологією в дорослих [20, 25, 41].

Діти із вразливих когорт, згідно з соціально-економічними критеріями добробуту, мають вірогідно вищий індекс маси тіла у віці 2, 4 та 6 років, що пов'язано з рівнем освіченості батьків, культурою харчування у родині, низькою прихильністю до грудного вигодовування та гіподинамією [40].

Особливості перебування у навчальних закладах, спричинені наслідками пандемії COVID-19, обмежили фізичну активність школярів і харчування у школах, що призвело до істотного зростання індексу маси тіла в дітей, порушення ліпідного профілю, рівня печінкових

ензимів і гемоглобіну А1с у сироватці крові [13]. Цьому також сприяє нове поведінкове явище в дитячій популяції, а саме *screening and snacking* — прихильність до малоконтрольованого перегляду екранів гаджетів і вживання різних, зазвичай із високим вмістом олігоцукрів та жирів, перекусів, що негативно відбивається на лабораторних функціональних показниках травної системи та сприяє зростанню надлишкової ваги [14].

Для кращого розуміння та ґрунтовної аналітики сучасних наукових даних щодо ожиріння і надмірної ваги та пов'язаних із ними ризиків слід проаналізувати відомі на сьогодні критерії верифікації захворювань, які були запропоновані Міжнародною робочою групою з питань ожиріння (International Obesity Task-Force, IOTF), Європейською групою вивчення дитячого ожиріння (European Childhood Obesity Group, ECOG), ВООЗ та Центрами по контролю та профілактиці захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) [46].

Отже, критерієм оцінки маси тіла є ІМТ. Причому, за рекомендаціями ВООЗ, у віці 5–19 років маса тіла буде розглядатися як надмірна за умови перевищення ІМТ +1 лінії стандартного відхилення (ЛСВ) та як ожиріння при зростанні ІМТ вище +2 ЛСВ від середнього популяційного показника для даного зросту, віку і статі. Водночас IOTF рекомендує вважати масу тіла надмірною, коли значення ІМТ дорівнює 25–29 кг/м², та діагностувати ожиріння при зростанні ІМТ до ≥ 30 кг/м² [29].

При цьому слід зазначити, що, згідно з критеріями, запропонованими CDC, у дітей старше 2 років маса тіла оцінюється як надмірна, якщо ІМТ відповідає коридору: 85-й перцентиль < ІМТ < 95-й перцентиль, а при значенні ІМТ > 95-го перцентилля діагностується ожиріння [3, 18, 29].

Згідно з рекомендаціями ECOG, для оцінки нутритивного статусу слід використовувати неінвазивні недорогі універсальні вірогідні методи дослідження, а саме: антропометричні вимірювання зросту, маси тіла, окружності талії та стегон, товщини шкірних складок у плечовій та підлопатковій ділянках і на животі відповідно за загальноприйнятною методикою [45]. Верифікація надмірної маси тіла й ожиріння за результатами антропометричних вимірювань проводиться з використанням перцентильного розподілу результатів антропометрії, що нівелює значення масо-ростового коефіцієнта в розрізі статі та віку. Разом з тим визначено, що розміри шкірних складок можуть виконувати роль прогностичного фактора високого рівня серцево-судинного ризику. Водночас найбільш об'єктивними критеріями накопичення надлишкового жиру в людському організмі ECOG вважає дані подвійного енергетичного рентген-абсорбційного сканування, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, що здатні визначити масову частку жирової тканини [31]. Проте зазначені інструментальні методи дослідження є дорогими та малодоступними.

Таким чином, різноманіття прийнятих методик оцінки маси тіла вносить дисонанс у єдине розуміння стандарту верифікації нозологій, пов'язаних з надмір-

ним накопиченням жирової тканини [29]. Водночас масштаби патогенетичних зрушень в організмі пацієнтів, ініційованих за таких умов, є запорукою формування пулу коморбідності й обтяженого преморбідного стану — артеріальної гіпертензії, метаболічної кардіоміопатії, хронічних захворювань нирок, дисліпідемії та неалкогольної жирової хвороби печінки, цукрового діабету II типу та збереження тенденції до зростання ІМТ, особливо якщо останній був високим до 5 років життя. Також виявлений сильний кореляційний зв'язок між високим ІМТ у підлітковому віці та зростанням ризику маніфестації неопластичного процесу, а саме: лімфоми Ходжкіна, лейкемії, колоректального раку і раку молочної залози в дорослих. ІМТ істотно впливає на частоту загальної смертності та смертності, спричиненої гострим коронарним синдромом, серед підлітків. У пацієнтів з ІМТ вище 35 кг/м² частота смертності від фатальних коронарних подій становить 7,1 %, натомість у пацієнтів з ІМТ 30–35 кг/м² — 4,8 %, смертність від загальної серцевої захворюваності — 4,3 проти 3,4 % відповідно [7, 11, 21, 49].

Кореляцію між ожирінням та серцево-судинними ускладненнями в підлітків та осіб молодого віку простежують роботи останніх років [9, 16, 34].

Робочою групою Американського торакального товариства (American Thoracic Society) хронічна запальна реакція, мітохондріальна дисфункція клітин, зумовлена розвитком оксидантного стресу, були визнані основними патогенетичними факторами легеневої коморбідності в пацієнтів із надмірним накопиченням жиру [4]. Причини таких зрушень, вочевидь, криються у спадковому компоненті, метаболічному синдромі, асоційованому, власне, з ендотеліальною дисфункцією, імунними реакціями [1, 6, 27].

Отже, саме хронічна запальна реакція справляє альтеруючий вплив на ендотелій судин, ініціюючи та підтримуючи ендотеліальну дисфункцію останніх, що виступає потужним предиктором зростання серцево-судинного ризику та коморбідності [42].

Американська асоціація серця (American Heart Association, АНА) визначила пріоритетні напрямки зниження серцево-судинного ризику в дітей та підлітків. Серед іншого, це менеджмент ожиріння та хронічних запальних захворювань (хвороби нирок, колагенози), що сприяють невідворотним метаболічним катастрофам і судинним пошкодженням [23, 44].

Отже, пацієнти з надмірною масою тіла є потенційними жертвами віддалених несприятливих наслідків, асоційованих із поліорганным ураженням, а зусилля науковців скеровані на пошук нових діагностичних біомаркерів — предикторів [8, 35].

Останнім часом досліджується рівень циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) у підлітків та молоді, які страждають від ожиріння, для визначення масштабу патогенетичних, метаболічних і біохімічних зрушень як предикторів серцево-судинного ризику [37, 38].

Загалом ЦЕК давно відомі своїм регулюючим впливом на фізіологію судин, і багато робіт вітчизняних і зарубіжних науковців присвячено вивченню питань ендотеліальної дисфункції як предиктора і маркера ор-

ганічного ураження серцево-судинної системи за різних етіологічних чинників [30, 39]. Відповідно до умов кровотоку, за фенотиповими особливостями виділяють декілька форм ЦЕК: ендотеліоцити соматичного (магістральні судини), фенестрованого (клубочки нирок та ендокринні залози), синусоїдного (судини кісткового мозку, печінки, кори наднирників), решітчастого типів (венозні синуси червоної пульпи селезінки) та ендотелій лімфатичних судин, ендотеліальні клітини-попередники. Прозапальні цитокіни, вільні радикали здатні пошкоджувати ендотеліоцити та потенціювати їх вплив на механізми внутрішньосудинної коагуляції, адгезії, вазорегуляції та запальної реакції шляхом вивільнення біологічно активних молекул [15, 19]. Десквамация ендотеліоцитів відбувається внаслідок руйнування або клітинного апоптозу у відповідь на ураження клітинних органел мітохондрій, рибосом, оксидантного стресу. Зокрема, окиснена форма ліпопротеїдів є тригером автофагоцитозу ендотеліоцитів, що розглядається сьогодні як одна з передумов розвитку цукрового діабету та старіння загалом [6]. Десквамовані ендотеліоцити здатні циркулювати в судинному руслі впродовж 24–48 годин. Визначення ЦЕК відбувається за допомогою імуногістохімічного дослідження зразків відцентрованої венозної крові з подальшим фенотипуванням засобами імунофлюоресцентної мікроскопії з використанням специфічних антиендотеліальних антитіл [15, 38, 39].

Існують також якісні відмінності ЦЕК, що визначають ступінь їх активності і полягають у експресії маркерів активації адгезії ендотелію: внутрішньоклітинна молекула адгезії (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1), судинноклітинна молекула адгезії (vascular-cell adhesion molecule 1, VCAM-1), тканинний тромбoplastин. Під впливом цих чинників відбувається адгезія клітин крові з подальшою екстравазацією останніх у вогнище запалення, мікротромбоутворення у просвіті судинного русла, таким чином підтримується висока проникність судинного бар'єра та зміна реологічних властивостей крові на тлі запальної реакції організму [22, 38].

Водночас біологічно активні пептиди жирової тканини ірісін та chemirin виступають предикторами появи ICAM-1 та корелюють з її експресією, що робить невідвратною маніфестацію коморбідності в пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням [10, 26].

Маркери ендотеліальної адгезії — це лише один із механізмів реалізації ендотеліальної дисфункції, проте вони вказують на розвиток структурних і функціональних змін судинного русла і можуть бути тригерами маніфестації серцево-судинних захворювань.

Кількість ЦЕК позитивно асоціюється з об'ємом жирової тканини та рівнем систолічного артеріального тиску, тоді як ступінь активності ЦЕК позитивно асоціюється зі збільшенням вісцеральної жирової тканини та холестерином ліпопротеїдів низької щільності. Так, гіпертонія та/або дисліпідемія здатні підвищити рівень активності ЦЕК у молоді і тим самим вказати на розвиток серцево-судинної катастрофи в майбутньому [36, 47].

Висновки

1. Відсутність єдиного керівництва щодо критеріїв діагностики дитячого та підліткового ожиріння знижує клінічну настороженість лікарів і пацієнтів.

2. Активація прозапальних цитокінів, мітохондріальна дисфункція, порушення ліпідного та вуглеводного обміну запускають порочне коло патофізіологічних механізмів, що неминуче призводить до серцево-судинних катастроф та інвалідизації пацієнтів у майбутньому.

3. Дослідження кількісних та якісних властивостей ЦЕК у дітей і підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням дає змогу виділити контингент для моніторингу розвитку несприятливих наслідків у наступному — дорослому — періоді життя.

Перспективи подальших досліджень полягають:

1) у визначенні референтних і цільових показників якісного та кількісного характеру ЦЕК у крові згідно з віком, статтю та коморбідністю пацієнта;

2) вивченні чутливості та специфічності змін ЦЕК у відповідь на лікувальні заходи і модифікацію способу життя пацієнтів з надмірною масою тіла;

3) виявленні особливостей ЦЕК в умовах альтерації ендотелію специфічною вірусною або бактеріальною інфекцією;

4) накопиченні та аналізі даних катамнестичного спостереження за пацієнтами з надмірною масою тіла та високими кількісними та якісними показниками ураження ендотеліальних клітин.

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

Список літератури

1. Федів О.І., Мельник О.Б. Вплив дисліпідемії та величини вісцерального жиру на перебіг бронхіальної астми на тлі надмірної маси тіла та ожиріння. *Bukovinian Medical Herald*. 2016. Т. 20. № 3(79). С. 187-189. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.xx.3.79.2016.162>.
2. Єрмоленко Н.О., Зарудна О.І. Надлишкова маса тіла та основні фактори, що спричиняють її розвиток. *Медсестринство*. 2016. № 2. С. 38-40. DOI: <https://doi.org/10.11603/2411-1597.2016.2.7426>.
3. Md Tareq Hassan et al. A cross-sectional study to determine the prevalence of overweight and obesity among Bangladeshi adolescents based on WHO, IOTF, and CDC cut-points. *Obesity Medicine*. 2020. Vol. 19. P. 100285. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100285>.
4. Suratt B.T. et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Obesity and Metabolism. An Emerging Frontier in Lung Health and Disease. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017. Vol. 14. № 6. P. 1050-1059. DOI: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201703-263ws>.
5. 28th Annual Congress of European Childhood Obesity Group (ECOG), Porto, November 14–17, 2018 — Selected Abstracts. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2018. Vol. 73. № 4. P. 310-322. DOI: <https://doi.org/10.1159/000494676>.
6. Jiang F. Autophagy in vascular endothelial cells. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2016. Vol. 43. № 11. P. 1021-1028. DOI: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12649>.
7. Bendor C.D. et al. Cardiovascular morbidity, diabetes and cancer risk among children and adolescents with severe obesity. *Cardiovasc. Dia-*

betol. 2020. Vol. 19. № 1. P.79. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01052-1>.

8. de Ferranti S.D. et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019. Vol. 139. № 13. P. e603-e634. DOI: <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000618>.

9. Bjerregaard L.G. et al. Change in body mass index from childhood onwards and risk of adult cardiovascular disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020. Vol. 30. № 1. P. 39-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.01.011>.

10. Buechler C. et al. Chemerin Isoforms and Activity in Obesity. *Int. J. Mol. Sci*. 2019. Vol. 20. № 5. P. 1128. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20051128>.

11. Weihrauch-Blüher S. et al. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism*. 2019. Vol. 92. P. 147-152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.001>.

12. Farpour-Lambert N.J. et al. Childhood Obesity Is a Chronic Disease Demanding Specific Health Care — a Position Statement from the Childhood Obesity Task Force (COTF) of the European Association for the Study of Obesity (EASO). *Obes. Facts*. 2015. Vol. 8. P. 342-349. DOI: <https://doi.org/10.1159/000441483>.

13. Kim E.S. et al. COVID-19-related school closing aggravate obesity and glucose intolerance in pediatric patients with obesity. *Sci. Rep*. 2021. Vol. 9. № 11(1). P. 5494. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84766-w>.

14. Rundle A.G. et al. COVID-19-Related School Closings and Risk of Weight Gain Among Children. *Obesity (Silver Spring)*. 2020. Vol. 28. № 6. P.1008-1009. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.22813>.

15. Sfriso R. et al. 3D artificial round section micro-vessels to investigate endothelial cells under physiological flow conditions. *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8. № 1. P. 5898. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24273-7>.

16. Oluwabemigun K. et al. Developmental trajectories of body mass index from childhood into late adolescence and subsequent late adolescence—young adulthood cardiometabolic risk markers. *Cardiovascular Diabetology*. 2019. Vol. 18. № 1. P. 9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0813-5>.

17. Milano W. et al. Diseases and health risks associated with obesity. *Integrative Obesity and Diabetes*. 2018. Vol. 4. P. 1-4. DOI: <https://doi.org/10.15761/iod.1000200>.

18. Yuet-ling Tung J. et al. Does obesity persist from childhood to adolescence? A 4-year prospective cohort study of chinese students in Hong Kong. *BMC Pediatrics*. 2021. Vol. 21. № 1. P. 60. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02504-7>.

19. Sturtzel C. Endothelial Cells. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017. Vol. 1003. P. 71-91. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-57613-8_4.

20. Smego A. et al. High body mass index in infancy may predict severe obesity in early childhood. *The Journal of Pediatrics*. 2017. Vol. 183. P. 87-93.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.020>.

21. Wühl E. et al. Hypertension in childhood obesity. *Acta Paediatr*. 2019. Vol. 108. № 1. P. 37-43. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.14551>.

22. Frank P.G. et al. ICAM-1: role in inflammation and in the regulation of vascular permeability. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2008. Vol. 295. № 3. P. H926-H927. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00779.2008>.

23. Fyfe-Johnson A.L. et al. Ideal cardiovascular health and adiposity: implications in youth. *Journal of the American Heart Association*. 2018. Vol. 7. № 8. P. e007467. DOI: <https://doi.org/10.1161/jaha.117.007467>.

24. Wang Y. et al. Improvement in food environments may help prevent childhood obesity: Evidence from a 9 year cohort study. *Pediatric*

- Obesity. 2019. Vol. 14. № 10. e12536. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12536>.
25. Roy S.M. et al. Infant BMI or Weight-for-Length and Obesity Risk in Early Childhood. *Pediatrics*. 2016. Vol. 137. № 5. P. 34-92. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3492>.
 26. Yin C. et al. Irisin as a mediator between obesity and vascular inflammation in Chinese children and adolescents. *Cardiovasc. Dis*. 2020. Vol. 30. № 2. P. 320-329. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nu-mecd.2019.09.025>.
 27. Rastogi D. et al. Metabolic dysregulation, systemic inflammation, and pediatric obesity-related asthma. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017. Vol. 14 (suppl. 5). P. S363-S367. DOI: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201703-231aw>.
 28. Noncommunicable diseases: Childhood overweight and obesity. WHO | World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/noncommunicable-diseases-childhood-overweight-and-obesity>
 29. Zabolotna I.E. et al. Obesity and overweight among children, diagnostic criteria and statistics of prevalence. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna [Clinical and preventive medicine]*. 2019. Vol. 2. № 8. P. 36-46. DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(8\).2019.04](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(8).2019.04).
 30. Po Ying Chia et al. Overview of the assessment of endothelial function in humans. *Frontiers in Medicine*. 2020. Vol. 7. P. 542567. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.542567>.
 31. Styne D.M. et al. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017. Vol. 102. № 3. P. 709-757. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2573>.
 32. Baldassarre M.E. et al. Premature Birth is an Independent Risk Factor for Early Adiposity Rebound: Longitudinal Analysis of BMI Data from Birth to 7 Years. *Nutrients*. 2020. Vol. 12. № 12. P. 3654. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12123654>.
 33. Spinelli A. et al. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. *Obesity Facts*. 2019. Vol. 12. № 2. P. 244-258. DOI: <https://doi.org/10.1159/000500436>.
 34. Tao Zhang et al. Rate of change in body mass index at different ages during childhood and adult obesity risk. *Pediatric Obesity*. 2019. Vol. 14. № 7. P. e12513. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12513>.
 35. Lewitt M.S. et al. Relationship between abdominal adiposity, cardiovascular fitness, and biomarkers of cardiovascular risk in British adolescents. *Journal of Sport and Health Science*. 2020. Vol. 9. № 6. P. 634-644. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.02.004>.
 36. Soltero E.G. et al. Relationship of Circulating Endothelial Cells With Obesity and Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents. *Journal of the American Heart Association*. 2021. Vol. 10. № 1. P. e018092. DOI: <https://doi.org/10.1161/jaha.120.018092>.
 37. Sabour S. et al. Reproducibility of circulating endothelial cell enumeration and activation: a methodological issue. *Biomarkers in Medicine*. 2016. Vol. 10. № 12. P. 1215-1215. DOI: <https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0144>.
 38. Ryder J.R. et al. Reproducibility of circulating endothelial cell enumeration and activation in children and adolescents. *Biomarkers in Medicine*. 2016. Vol. 10. № 5. P. 463-471. DOI: <https://doi.org/10.2217/bmm-2015-0051>.
 39. Northrop E.F. et al. Reproducibility of endothelial microparticles in children and adolescents [Electronic resource]. *Biomarkers in Medicine*. 2020. Vol. 14. № 1. P. 43-51. DOI: <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0229>.
 40. Iguacel I. et al. Social vulnerabilities as determinants of overweight in 2-, 4- and 6-year-old Spanish children. *European Journal of Public Health*. 2018. Vol. 28. № 2. P. 289-295. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx095>.
 41. Washington R.L. Should infants be screened for the risk for future obesity? *The Journal of Pediatrics*. 2017. Vol. 183. P. 1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.02.014>.
 42. Ostrovskyy M. et al. Systemic inflammatory markers and overweight in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease with III degree of bronchial obstruction. *Asthma and allergy*. 2019. № 2. P. 10-16. DOI: <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2019-2-10-16>.
 43. Brecher J. The association between the 'fat mass and obesity associated gene' (fto) and obesity-linked eating behaviours in adults and children: A systematic review. *International Journal of Surgery*. 2016. Vol. 36. P. S49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2016.08.262>.
 44. Rajjo T. et al. The association of weight loss and cardiometabolic outcomes in obese children: systematic review and meta-regression. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016. Vol. 101. № 12. P. 4764-4768. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2575>.
 45. The ECOG free obesity ebook | homepage. *The Free Obesity eBook*. <http://ebook.ecog-obesity.eu>
 46. Racicka-Pawlukiewicz E. et al. The occurrence of overweight and obesity in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder according to three different diagnostic criteria for obesity. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2021. Online. DOI: <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0075>.
 47. Budzyn M. et al. The Potential Role of Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells in the Prediction of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients. *Frontiers in Physiology*. 2019. Vol. 10. P. 1005. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01005>.
 48. Hales C.M. et al. Trends in obesity and severe obesity prevalence in us youth and adults by sex and age, 2007–2008 to 2015–2016. *JAMA*. 2018. Vol. 319. № 16. P. 1723. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3060>.
 49. Kohut T. et al. Update on childhood/adolescent obesity and its sequelae. *Curr. Opin. Pediatr*. 2019. Vol. 31. № 5. P. 645-653. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000786>. PMID: 31145127.
 50. Ezzati M. et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017. Vol. 390. P. 2627-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/>.

Отримано/Received 06.01.2022

Рецензовано/Revised 20.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 26.01.2022 ■

Information about authors

Bulat L.V., MD, PhD, Professor, Head of Department of Propedeutics of Pediatric Diseases with Patient Care, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: bulatlm@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-7663-3598>

Lysunets O.V., PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Pediatric Diseases with Patient Care, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: olysunets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9225-9893>

Didyk N.V., PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of Medical Faculty 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: didyknatalia076@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4296-4591>

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

L.M. Bulat, O.V. Lysunets, N.V. Didyk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Review of foreign literature on the problem of children and adolescent obesity and its sequelae

Abstract. The purpose is to study modern prevalence of overweight in the children's population, sequelae of this physical disorder and to analyze new diagnostic biomarkers comorbidity in obesity. The data of professional domestic and foreign literature were processed and generalized. Diagnostic criteria of overweight in childhood introduced by the European, American professional societies and the World Health Organization guidelines have some features and are not identical and unified. Body mass index and percentage of fat tissue are common important clinical criteria. The main pathogenetic links that are activated in overweight children and lead to the long-term consequences are the inflammatory response, mitochondrial and endothelial dysfunction, which is associated with the manifestation of pulmonary comorbidity and impaired cardiovascular well-being. The mortality rate associated with acute coronary syndrome is

likely to be higher in patients with very high body mass index than in those with lower weight (7.1 vs. 4.8 %). Endothelial dysfunction at the preclinical level of damage to organs and systems determines the severity of the disease in the future, being the cause of comorbidity. Intercellular adhesion molecule 1 and vascular cell adhesion molecule 1 determine the degree of activity of circulating endothelial cells (CEC). There is a positive correlation between CEC activity, increased visceral adipose tissue, and low-density lipoprotein cholesterol, while the amount of CEC is associated with adipose tissue volume and the level of systolic blood pressure. Qualitative and quantitative changes in CEC can be used as diagnostic markers when forming risk groups for further monitoring and control.

Keywords: adolescent obesity; diagnostic markers; circulating endothelial cells; review



Хронічний гастродуоденіт у дітей, асоційований із *Helicobacter pylori*, в поєднанні з лямбліозом

Резюме. *Актуальність.* Результати більшості наукових досліджень останніх років дали змогу з нових позицій переглянути традиційні уявлення про патогенез хронічного гастродуоденіту (ХГД). **Мета:** дослідити клініко-ендоскопічні особливості перебігу ХГД, асоційованого з *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), в поєднанні з лямбліозом. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 105 дітей віком 7–16 років, розподілені на дві групи: I — діти, хворі на ХГД, асоційований із *H.pylori* ($n = 29$), II — діти, хворі на ХГД, асоційований із *H.pylori*, в поєднанні з лямбліозом ($n = 76$). Дослідження проводилося на базі гастроентерологічного відділення обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецька обласна клінічна лікарня» впродовж 2020–2021 рр. та включало езофагогастродуоденофіброскопію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, швидкий уреазний тест, визначення специфічних імуноглобулінів класів М, А та G до антигену *CagA H.pylori* у сироватці крові, антигену *CagA H.pylori* в калі, дослідження калу на антиген *Giardia lamblia* (*G.lamblia*) методом полімеразної ланцюгової реакції. **Результати.** Максимальна інфікованість *G.lamblia* спостерігалась у дітей віком 9–13 років (17 осіб із 29 позитивних). Кількість дітей із *G.lamblia* підвищувалась у віці між 7–9 та 10–12 роками ($p < 0,05$, $\chi^2 = 5,236$, $z = 1,899$) та знижувалась у віці 13–16 років ($p < 0,05$, $\chi^2 = 7,144$, $z = 2,567$). Діти з лямбліозом пред'являли скарги на дратівливість ($p < 0,05$), головний біль, запаморочення, неспокійний сон, біль у серці, а також у них частіше виявлялися ознаки інтоксикаційного та шкірного синдромів. У дітей групи I частіше діагностувався гастрит тіла ($p < 0,05$), антрума ($p < 0,05$) або пангастрит ($p < 0,05$) з вошницевою гіперплазією ($p < 0,05$), а у дітей групи II — переважно гастрит з локалізацією в антральному відділі, а також виражений дуоденіт ($p < 0,05$). Характерною ендоскопічною ознакою в дітей групи II був фолікулярний дуоденіт. Запальний процес у групі II вірогідно частіше ($p < 0,05$) мав виражений (81,5 %) та активний (77,6 %) характер, і відзначались еозинофільна інфільтрація (51,3 %), мікроерозії та осередки гіперплазії лімфоїдної тканини (6,5 %). **Висновки.** Клінічний перебіг ХГД, асоційованого з *H.pylori*, в поєднанні з *G.lamblia* характеризується більш вираженими диспептичними симптомами з ознаками інтоксикаційного та шкірного синдромів. За результатами ендоскопічного дослідження, при ХГД, асоційованому з інфекцією *H.pylori*, вірогідно частіше ($p < 0,05$) діагностувалися езофагіт, гастрит тіла, антрума та пангастрит. У дітей з інвазією *G.lamblia* відзначався виражений фолікулярний дуоденіт ($p < 0,05$).

Ключові слова: діти; гастродуоденіт; *H.pylori*; *Giardia lamblia*

Вступ

На сьогодні спостерігається невпинне зростання частоти виявлення хронічного гастродуоденіту (ХГД) у дітей всіх вікових груп (110–126 випадків на 1000 дитячого населення), особливо в підлітків (140–150 випадків на 1000 дитячого населення) [1]. Різнома-

нітні форми ХГД об'єднані в одну нозологічну одиницю, однак дана патологія є поліетіологічною [2–4]. Результати більшості наукових досліджень останніх років дали змогу з нових позицій переглянути традиційні уявлення про патогенез ХГД. Найбільш важливим етіологічним фактором на сьогодні вважається

Helicobacter pylori (*H.pylori*) [5]. Визнання зв'язку між ХГД і наявністю *H.pylori* дало можливість поглибити знання щодо цієї проблеми [6, 7]. Встановлено, що потрапляння *H.pylori* до шлунка раніше не інфікованих дітей призводить до розвитку гострого запального процесу з подальшою його трансформацією у хронічний. При цьому патогенні властивості *H.pylori* посилюються додатковими екзо- і ендогенними факторами, які беруть участь у формуванні та рецидивуванні ХГД [8]. Не менш значущою причиною гастродуоденального запалення може бути паразитарна інвазія, насамперед лямбліоз [9]. Лямбліоз є актуальною проблемою як у дітей, так і в дорослих. Сприйнятливості дітей до лямблій зумовлена високою інтенсивністю пристінкового травлення, що є важливою умовою паразитування найпростіших, відсутністю навичок особистої та суспільної гігієни, а також переважанням у раціоні дітей вуглеводів. В останні роки накопичуються дані, що дозволяють віднести лямбліозостійство до патологічних процесів, оскільки при хронічних захворюваннях травного тракту інвазія реєструється у 65–72 % випадків, що дозволяє говорити про персистуючий, хронічний лямбліоз [10–12].

Мета: дослідити клініко-ендоскопічні особливості перебігу ХГД, асоційованого з *H.pylori*, в поєднанні з лямбліозом.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 105 дітей віком 7–16 років із верифікованим діагнозом ХГД відповідно до протоколу згідно з наказом МОЗ України № 53. Залежно від наявності лямбліозу діти були розподілені на дві групи: I — діти, хворі на ХГД, асоційований із *H.pylori* ($n = 29$), II — діти, хворі на ХГД, асоційований із *H.pylori*, в поєднанні з лямбліозом ($n = 76$). Дослідження проводилося на базі гастроентерологічного відділення обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецька обласна клінічна лікарня» впродовж 2020–2021 рр. з урахуванням основних положень ГСР (1996 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень та підписання інформованої згоди. Дітям, які знаходилися під спостереженням, проводили ретельне параклінічне дослідження за загальноприйнятими в клініці методиками: загальний аналіз крові, біохімічні показники крові, аналіз крові на глюкозу, загальний аналіз сечі, аналіз калу на наявність яєць гельмінтів, копрограма. Інструментальні методи діагностики включали езофагогастродуоденофіброскопію (трактування змін слизової оболонки (СО) відповідно до Сіднейської системи (1990), виявлення ендоскопічних ознак інфікування *H.pylori* та проведення щипкової біопсії СО шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) для визначення варіанта й активності запального процесу, мікроскопії *H.pylori*) за допомогою відеоендоскопічної стійки «OLYMPUS EVIS EXERA II CV-165» та відеогастроскопа «GIF-Q165», топографічну інтрагастральну рН-метрію (для визначення кислотності шлункового соку за методикою, розробленою

В.М. Чорнобровим (1990 р.), за допомогою рН-метра «РН-150М»), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини з використанням апарата «Аloka SSD-1400». Інфікування *H.pylori* підтверджували за допомогою швидкого уреазного тесту з використанням набору реактивів фірми «Farmasco» (Швеція); визначення специфічних імуноглобулінів класів М, А та G до антигену CagA *H.pylori* у сироватці крові — за загальноприйнятою методикою з використанням діагностичної тест-системи «ХелікоБест-антитіла» (серія D-3752) та набору реактивів фірми «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, Російська Федерація); методом імуноферментного аналізу виявляли антиген CagA *H.pylori* в калі. Дослідження калу на антиген *Giardia lamblia* (*G.lamblia*) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції.

Результати дослідження представлені кількістю спостережень у групі, відсотками або середнім і середньоквадратичним відхиленням, точним значенням p . Аналіз якісних ознак проводили за критерієм χ^2 , за частот менше 5 застосовували точний тест Фішера.

Результати та обговорення

Діти були розподілені на підгрупи залежно від віку (рис. 1).

В анамнезі хворих на ХГД, асоційований із *H.pylori*, в поєднанні з лямбліозом, відзначалися дисбактеріоз кишечника на першому році життя (14,2 %), паразитарна інвазія (11,4 %) та харчова токсикоінфекція (8,5 %). У дітей з ізольованою інфекцією *H.pylori* таких захворювань в анамнезі виявлено не було.

Такі форми лямбліозної інвазії, як безсимптомна, субклінічна (виділення лямблій без клінічних проявів) та гостра (первинна інфекція з діареєю), в обстежених дітей не відзначалися.

Максимальна інфікованість *G.lamblia* відмічалась у дітей 9–13 років (17 осіб із 29 позитивних). Варто відзначити, що кількість дітей із *G.lamblia* підвищувалась у віці між 7–9 та 10–12 роками ($p < 0,05$, $\chi^2 = 5,236$, $z = 1,899$) та знижувалась у віці 13–16 років ($p < 0,05$, $\chi^2 = 7,144$, $z = 2,567$).

При аналізі клінічних ознак, які потенційно вказують на наявність лямблій в організмі дитини, було встановлено, що діти з лямбліозом пред'являли скар-

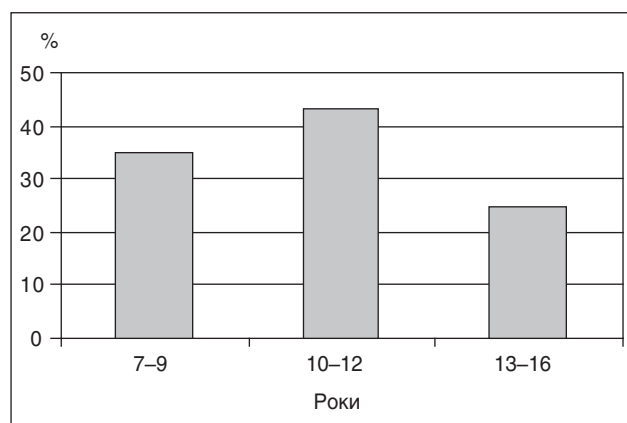


Рисунок 1. Розподіл обстежених дітей за віком

ги з боку нервової системи на дратівливість ($p < 0,05$), головний біль, запаморочення, неспокійний сон, а також на біль у серці (табл. 1). Біль у дітей II групи найчастіше був нападоподібний, не пов'язаний із прийомом їжі та локалізувався в навколупупкової (77,6 %) та епігастральній ділянках (14,5 %), а також у 7,9 % відзначалась поєднана локалізація. За тривалістю та інтенсивністю больового синдрому відмінностей не встановлено.

У групі дітей із ХГД в поєднанні з лямбліозом частіше виявлялися ознаки інтоксикаційного синдрому (рис. 2).

При аналізі даних лабораторних методів дослідження в загальному аналізі крові у групі з лямбліозом виявлені вірогідна еозинофілія ($p < 0,05$) та лімфоцитоз ($p < 0,05$), що не відзначалося при інфекції *H.pylori* (I група).

При езофагогастродуоденофіброскопії в дітей I групи найчастіше діагностувався гастрит тіла ($p < 0,05$), антрума ($p < 0,05$) або пангастрит ($p < 0,05$) з вогнищевою гіперплазією ($p < 0,05$), а в дітей II групи — переважно гастрит з локалізацією в антральному відділі, а також виражений дуоденіт ($p < 0,05$). Характерною ендоскопічною ознакою в дітей II групи був фолікулярний дуоденіт — 90,7 %, тоді як для дітей I групи така ознака була нехарактерною (рис. 3).

Дослідження біоптатів слизової оболонки ДПК у дітей обох груп виявило поверхневий дуоденіт (88,2 %). Однак запальний процес у групі II вірогідно частіше ($p < 0,05$) мав виражений (81,5 %) та активний (77,6 %) характер. Варто зазначити, що у дітей цієї групи також відзначалась еозинофільна інфільтрація (51,3 %). Мікроерозії спостерігались у 11,8 % випадків, осередки гіперплазії лімфоїдної тканини — у 6,5 %.

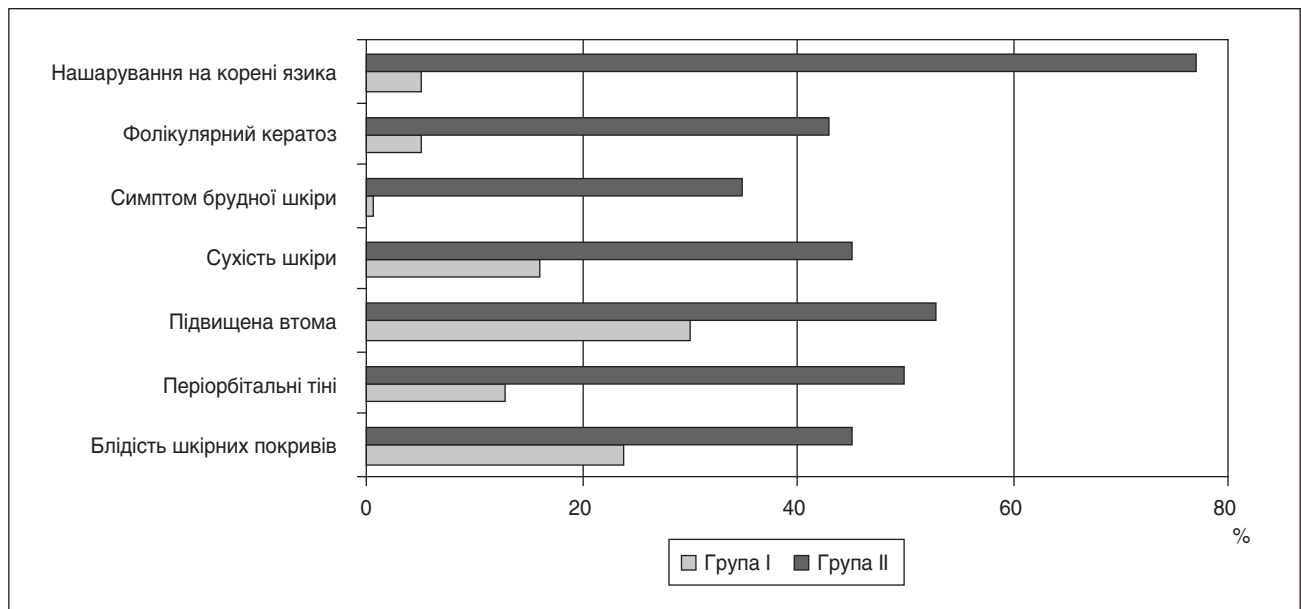


Рисунок 2. Частота клінічних симптомів в обстежених дітей

Таблиця 1. Частота скарг в обстежених дітей

Ознака	Група I (n = 29)		Група II (n = 76)	
	Абс.	%	Абс.	%
Нудота	11	37,9	16	21,1
Блювання	9	34,4*	12	15,7
Відрижка	8	27,5*	8	10,5
Неприємний запах із ротової порожнини	8	34,4*	4	5,2
Схильність до запорів	12	41,4*	6	7,8
Схильність до проносів	7	24,1*	3	3,9
Дратівливість	5	17,2	26	34,2*
Головний біль	6	20,6	29	38,2*
Неспокійний сон	4	13,7	33	43,4*
Біль у ділянці серця	3	10,3	29	38,2*

Примітка: * — різниця між показниками вірогідна при $p < 0,05$.

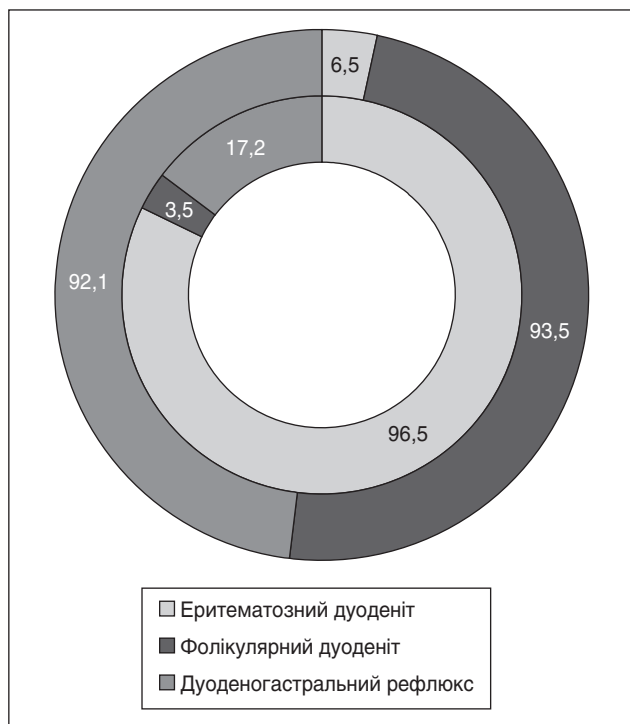


Рисунок 3. Результати ендоскопічного дослідження дітей, % (внутрішнє коло — І група, зовнішнє коло — ІІ група)

Отже, для хелікобактерної інфекції характерним здебільшого є поверхневий дуоденіт із помірною активністю запального процесу, тоді як для лямбліозу — виражений дуоденіт із вогнищами атрофії, мікроерозіями та гіперплазією лімфоїдної тканини.

Висновки

1. Клінічний перебіг ХГД, асоційованого з *H. pylori*, в поєднанні з *G. lamblia* характеризується більш вираженими диспептичними симптомами з ознаками інтоксикаційного та шкірного синдромів.

2. За результатами ендоскопічного дослідження, при ХГД, асоційованому з інфекцією *H. pylori*, вірогідно частіше ($p < 0,05$) діагностувались езофагіт, гастрит тіла, антруму та пангастрит. У дітей з інвазією *G. lamblia* відзначався виражений фолікулярний дуоденіт ($p < 0,05$).

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

Список літератури

1. Зрячкін Н.И., Чеботарева Г.И., Бучкова Т.Н. Хронический гастрит и гастродуоденит у детей дошкольного и школьного

возраста (1-я и 2-я части). Вопросы детской диетологии. 2015. № 13(4). С. 46-51.

2. Балко ОА. *Helicobacter pylori*-асоційований хронічний гастродуоденіт у дітей: конституціональні особливості течення. Детские инфекции. 2020. № 19(1). С. 34-36. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-1-34-36>

3. Spuzak J., Jankowski M., Kubiak K., Glińska-Suchocka K., Ciaputa R. A modified Sydney system for the diagnosis of chronic gastritis. Acta Vet. Scand. 2020. № 62(1). P. 44. doi: 10.1186/s13028-020-00542-2.

4. Балко О.А., Сапожников В.Г. О методах диагностики хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, в зависимости от типа конституции (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2019. № 26(2). С. 5-11.

5. Mnich E., Kowalewicz-Kulbat M., Sicińska P. et al. Impact of *Helicobacter pylori* on the healing process of the gastric barrier. World J. Gastroenterol. 2016. № 22(33). P. 7536-7558. doi: 10.3748/wjg.v22.i33.7536.

6. Reshetnyak V.I., Burmistrov A.I., Maev I.V. *Helicobacter pylori*: Commensal, symbiont or pathogen? World J. Gastroenterol. 2021. № 27(7). P. 545-560. doi: 10.3748/wjg.v27.i7.545.

7. Sharndama H.C., Mba I.E. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms [published online ahead of print, 2022 Jan 6]. Braz. J. Microbiol. 2022. P. 1-18. doi: 10.1007/s42770-021-00675-0.

8. de Lucio A., Martínez-Ruiz R., Merino F.J. et al. Molecular Genotyping of *Giardia duodenalis* Isolates from Symptomatic Individuals Attending Two Major Public Hospitals in Madrid, Spain. PLoS One. 2015. № 10(12). P. e0143981. doi: 10.1371/journal.pone.0143981/.

9. Bin Mohanna M.A., Al-Zubairi L.M., Sallam A.K. Prevalence of *Helicobacter pylori* and parasites in symptomatic children examined for *Helicobacter pylori* antibodies, antigens, and parasites in Yemen. Saudi Med. J. 2014. № 35(11). P. 1408-1411.

10. Loderstädt U., Frickmann H. Antimicrobial resistance of the enteric protozoan *Giardia duodenalis* — A narrative review. Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp). 2021. № 11(2). P. 29-43. doi: 10.1556/1886.2021.00009.

11. Dangtakot R., Pinlaor S., Itthitetrakool U. et al. Coinfection with *Helicobacter pylori* and *Opisthorchis viverrini* Enhances the Severity of Hepatobiliary Abnormalities in Hamsters. Infect. Immun. 2017. № 85(4). P. e00009-17.

12. Zajaczkowski P., Mazumdar S., Conaty S., Ellis J.T., Fletcher-Lartey S.M. Epidemiology and associated risk factors of giardiasis in a peri-urban setting in New South Wales Australia. Epidemiol. Infect. 2018. № 147. P. e15. doi: 10.1017/S0950268818002637.

Отримано/Received 06.01.2022

Рецензовано/Revised 18.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 26.01.2022 ■

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>.

D.I. Koliiesnik, Student, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1741-1626>

N.O. Popelyuk, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9034-774X>.

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, D.I. Koliesnik, N.O. Popelyuk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Chronic gastroduodenitis associated with *Helicobacter pylori* in combination with giardiasis in children

Abstract. Background. The results of most scientific studies in recent years have made it possible to reconsider the traditional ideas about the pathogenesis of chronic gastroduodenitis (CGD) from a new perspective. The purpose was to investigate the clinical and endoscopic features of CGD associated with *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) in combination with giardiasis. **Materials and methods.** The study included 105 children aged 7–16 years divided into two groups: I — patients with CGD associated with *H.pylori* (n = 29), II — children with CGD associated with *H.pylori* in combination with giardiasis (n = 76). The study was conducted on the basis of the gastroenterology department of the Chernivtsi Regional Clinical Hospital during 2020–2021 and included esophagogastroduodenofibroscope, ultrasound examination of the abdominal cavity, rapid urease test, determination of specific M, A and G immunoglobulins to *H.pylori* CagA antigen in the blood serum and in feces, fecal examination for *Giardia lamblia* (*G.lamblia*) antigen by polymerase chain reaction. **Results.** The most severe infection of *G.lamblia* occurred in children aged 9–13 years (17 people out of 29 positive). The number of children with *G.lamblia* increased between the ages of 7–9 and 10–12 years ($p < 0.05$, $\chi^2 = 5.236$, $z = 1.899$) and decreased in the age of 13–16 years ($p < 0.05$, $\chi^2 = 7.144$, $z = 2.567$).

Patients with giardiasis complained of irritability ($p < 0.05$), headache, dizziness, restless sleep, heart pain, and they were more likely to show signs of intoxication and skin syndromes. Children of group I were most often diagnosed with corpus gastritis ($p < 0.05$), antral gastritis ($p < 0.05$) or pangastritis ($p < 0.05$) with focal hyperplasia ($p < 0.05$), and children of group II — with mainly antral gastritis, as well as severe duodenitis ($p < 0.05$). A characteristic endoscopic feature in children of group II was follicular duodenitis. Inflammatory process in group II significantly more often ($p < 0.05$) was severe (81.5 %) and active (77.6 %) and was associated with eosinophilic infiltration (51.3 %), microerosions and foci of lymphoid tissue hyperplasia (6.5 %). **Conclusions.** The clinical course of CGD associated with *H.pylori* in combination with *G.lamblia* is characterized by more pronounced dyspeptic symptoms with signs of intoxication and skin syndromes. According to the results of endoscopic examination, patients suffered from CGD associated with *H.pylori* infection had esophagitis, corpus gastritis, antral gastritis and pangastritis ($p < 0.05$) significantly more often. Children with *G.lamblia* invasion had severe follicular duodenitis ($p < 0.05$).

Keywords: children; gastroduodenitis; *Helicobacter pylori*; *Giardia lamblia*

Колоскова О.К.¹, Ткачук Р.В.^{1,2}, Гарас М.Н.¹, Білоус Т.М.¹, Романчук Л.І.¹, Сорочан Д.І.²¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна²ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна

Синдром Гієна — Барре, спровокований субклінічним перебігом COVID-19, у підлітковому віці: клінічний випадок

Резюме. Синдром Гієна — Барре є досить рідкісним захворюванням, що трапляється у дитячій популяції з частотою 1,7 випадку на 100 000 дітей. Гендерні відмінності частоти поширеності захворювання характеризуються на 20 % більшою вразливістю хлопчиків порівняно з дівчатками. Сьогодні залишається невідомою точна причина розвитку висхідної полірадикулонейропатії, проте розвиток синдрому Гієна — Барре пов'язують із перенесеним інфекційним захворюванням, викликаним *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae* або поліовірусом. У період пандемії COVID-19 описані поодинокі випадки розвитку синдрому Гієна — Барре у дорослих після перенесеної гострої вірусної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2. У статті наведений клінічний випадок синдрому Гієна — Барре після безсимптомного перебігу гострої вірусної інфекції, спричиненої SARS-CoV-2, у дівчинки-підлітка, яка перебувала під спостереженням в Обласному комунальному некомерційному підприємстві «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». У дитини після раптового болювого нападу розвинулася гостра висхідна полірадикулонейропатія у вигляді м'якої паралезії нижніх кінцівок, порушення функцій тазових органів і парпарезу верхніх кінцівок. Результат комплексних діагностичних заходів: лейкоцитоз, збільшення рівня прокальцитоніну, С-реактивного білка, D-димеру в сироватці крові, слабо позитивний титр IgM і позитивний титр IgG до SARS-CoV-2, у лікворі гіперпротеїнарія, а також відсутність проведення імпульсів, зниження амплітуди M- і H-відповіді при проведенні стимуляційної електронейроміографії нижніх кінцівок. Лікувальний комплекс заходів передбачав застосування респіраторної протекції (оксигенотерапія), підтримки гемодинаміки та серцевої діяльності (інфузійна та інотропна терапія), введення внутрішньовенного нормального людського імуноглобуліну, парентеральних глюкокортикостероїдів коротким курсом, застосування ступеневої антибактеріальної терапії, вазоактивних нейрометаболітів, ноотропів, антихолінергестеразних препаратів, нестероїдних протизапальних засобів, лікувальної гімнастики та масажу. На тлі лікування стан дитини характеризувався повільною позитивною динамікою з відновленням рухових функцій кінцівок і чутливості упродовж місяця.

Ключові слова: синдром Гієна — Барре; полінейропатія; дитини; COVID-19

Вступ

Синдром Гієна — Барре (англ. Guillain-Barré syndrome, GBS; синоніми — гостра полірадикулонейропатія, синдром Ландрі — Гієна — Барре — Штроля, гостра запальна демієлінізуюча полінейропатія, гостра постінфекційна полінейропатія) — це гостре поліетіологічне захворювання, в основі якого лежать

автоімунні механізми з переважно швидкопрогресуючою запальною полінейропатією, що характеризується м'язовою слабкістю і втратою дистальної чутливості з подальшою поступовою повільною нормалізацією стану [1].

Уперше цей клінічний стан був описаний французькими неврологами Жоржем Шарлем Гієном і

Жаном Александром Барре разом із французьким фізіологом Андре Штролем у двох вояків французької армії. У наведених клінічних випадках захворювання перебігало з проявами парезу кінцівок, згасання сухожилкових рефлексів, парестезією, легкими розладами чутливості та білково-клітинною дисоціацією в лікворі. У 1916 році опис клінічних випадків був опублікований в медичному журналі, а в 1927 році дане захворювання отримало назву «синдром Гієна — Барре» [2].

Синдром Гієна — Барре вважається найпоширенішою та найтяжчою гострою паралітичною нейропатією, щороку в усьому світі даний розлад розвивається приблизно в 100 000 осіб. Під загальним терміном «синдром Гієна — Барре» існує кілька впізнаних варіантів із чіткими клінічними та патологічними ознаками. Основні підтипи GBS визначені як гостра запальна демієлінізуюча полінейропатія (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP) та гостра моторна аксональна нейропатія (acute motor axonal neuropathy, AMAN). Ці два підтипи відрізняються за імунопатогенезом, клінічним перебігом та відповіддю на лікування [3]. Тяжкий генералізований прояв синдрому Гієна — Барре з дихальною недостатністю трапляється у 20–30 % випадків [4], у 20 % пацієнтів формуються залишкові явища, спричиняючи інвалідність, та приблизно 5 % випадків завершуються летально, незважаючи на імунотерапію [5].

У двох третинах випадків синдрому Гієна — Барре передують симптоми інфекції верхніх дихальних шляхів або діареї. Найбільш частими ідентифікованими інфекційними агентами, пов'язаними з подальшим розвитком GBS, вважаються *Campylobacter jejuni* та цитомегаловірус. Так, захворюваність на синдром Гієна — Барре оцінюється у 0,25–0,65 на 1000 випадків інфекції *C.jejuni* та у 0,6–2,2 на 1000 випадків первинної цитомегаловірусної інфекції. Іншими інфекційними агентами з потенційно визначеним зв'язком із синдромом Гієна — Барре є вірус Епштейна — Барр, вірус вітряної віспи та *Mycoplasma pneumoniae* [5], вірус грипу А, *Haemophilus influenzae* [3, 6]. Упродовж останніх 5 років роль тригерного чинника у розвитку синдрому Гієна — Барре належить вірусу Зіка, а з 2020 року — SARS-CoV-2 [7].

Більшість педіатричних випадків COVID-19 є безсимптомними, водночас поширеними клінічними проявами є лихоманка, нездужання та респіраторні симптоми, що можуть варіювати від легкого кашлю до тяжкої пневмонії та шлунково-кишкових розладів. Останнім часом у третини дорослих пацієнтів перебіг даного захворювання характеризується клінічним поліморфізмом COVID-19, зокрема, такі симптоми, як агевзія та аносмія, є одними з найпоширеніших неврологічних проявів. Серед інших симптомів ураження нервової системи відмічають енцефалопатію, енцефаліт, порушення мозкового кровообігу, гострий дисемінований енцефаломієліт і нейрозапальні аутоімунні захворювання [3, 8–10]. Окремі дослідники [11] вважають синдром Гієна — Барре одним із багатьох проявів інфекції COVID-19.

У синдромі Гієна — Барре, асоційованому з *C.jejuni*, як один із основних патофізіологічних механізмів розглядають аутоантитілоопосередкований імунний процес, що запускається молекулярною мімікрією між структурними компонентами периферичних нервів і тригерним мікроорганізмом [7]. Зростання кількості повідомлень про перебіг COVID-19 з неврологічними розладами може бути пов'язане з нейроінвазивними властивостями вірусу SARS-CoV-2, який варто розглядати як новий нейропатоген. У цьому аспекті синдром Гієна — Барре слід вважати одним із численних віддалених наслідків COVID-19 через нейропатогенність вірусу [9, 10].

Механізми нейроінвазивного впливу, які були раніше описані для інших коронавірусів, також можуть бути подібними і для SARS-CoV-2. Існує інформація [10] про феномен нейротропізму як спільну ознаку коронавірусів, і саме тому клінічні ознаки для інфекції, спричиненої більшістю β-коронавірусів, не обмежуються лише респіраторними симптомами, а можуть проявлятися ураженням центральної нервової системи. Коронавірусна інфекція, маючи тропність до клітин нервової системи, стимулює продукцію запальних цитокінів, справляє імуноопосередкований ефект з утворенням аутоантитіл IgG, що можуть зв'язуватися з гангліозидами у вузлах Ранв'є. При цьому активація системи комплементу зі сприянням скороченню натрієвих каналів та аксогліальних з'єднань призводить до порушення нервової провідності та м'язової слабкості з формуванням клінічної картини полірадікулонеуропатії [12]. В умовах сьогоденної пандемії неврологічні прояви, асоційовані з COVID-19, трапляються нечасто і ще недостатньо вивчені, тому необхідні подальші дослідження та збір даних для уточнення моделі синдрому Гієна — Барре, пов'язаного з SARS-CoV-2, у дітей [13].

Клінічна симптоматика синдрому Гієна — Барре найчастіше представлена руховими, чутливими та вегетативними порушеннями. Першими ознаками синдрому Гієна — Барре є парестезії, слабкість і біль, основним симптомом вважається м'язова слабкість у кінцівках, а основною характеристикою уражень — їх симетричність. М'язова слабкість зазвичай прогресує в межах від 12 годин до 28 днів та супроводжується гіпо- або арефлексією. Вегетативні порушення проявляються похолоданням кінцівок, гіпергідрозом або сухістю кистей і стоп, їх ціанозом, вазомоторними розладами, порушенням трофіки шкіри. Часто має місце порушення різних видів чутливості — температурної, больової, м'язово-суглобової, вібраційної тощо. При залученні до патологічного процесу черепних нервів типовими є диплопія, дизартрія, дисфагія, офтальмоплегія, звуження зіниць.

У більшості пацієнтів синдром Гієна — Барре прогресує упродовж 2–3 тижнів, після чого розвивається повільний регрес клінічної симптоматики. Окремі клінічні варіанти синдрому Гієна — Барре мають свої специфічні особливості, зокрема, синдром Міллера — Фішера характеризується офтальмоплегією, атаксією

та гіпореклексією (неповний варіант) і порушенням свідомості (повний варіант, так званий стовбуровий енцефаліт Бікерстаффа) [14]. Прогностично несприятливим залишається висхідний параліч — синдром Ландрі, що супроводжується паралічем дихальної мускулатури із проявами бульбарного синдрому при незначних розладах чутливості [15]. Порушення функції тазових органів у вигляді затримки сечовипускання, дефекації є рідкісними та відзначаються в основному при тяжкому варіанті захворювання.

Диференційну діагностику доцільно проводити з міастенією, гострими порушеннями мозкового кровообігу, колагенозами, ботулізмом, поліовірусною інфекцією, розсіяним склерозом.

Комплекс лікувальних заходів передбачає специфічну пульс-терапію внутрішньовенним імуноглобуліном класу G із розрахунку 0,4 г/кг маси хворого щонайменше впродовж 3–5 діб. Додатковими у терапії вважаються глюкокортикостероїди короткими курсами (до 7 днів) у дозі 2–5 мг/кг маси тіла за преднізолоном [16].

Наводимо власне клінічне спостереження випадку синдрому Гієна — Барре, спровокованого гострою вірусною інфекцією, викликаного SARS-CoV-2.

Клінічний випадок

Хвора К., 15 років, захворіла гостро, з раптового різкого болю в ділянці шийного відділу хребта, що поширювався на поперекову ділянку. Надалі дівчинка відмічала втрату чутливості та рухової активності в нижніх кінцівках, що поширювалася за висхідним типом. У зв'язку з вираженою негативною клінічною динамікою бригадою екстреної медичної допомоги дитину скеровано до лікувального закладу.

При надходженні до інфекційного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» загальний стан хворої розцінювався як тяжкий, передусім за рахунок неврологічної симптоматики. З анамнезу встановлено, що в ранньому дитинстві дівчинка періодично хворіла на респіраторні захворювання. Імунізація хворої проведена згідно з Національним календарем профілактичних щеплень. Упродовж останніх 2 років практично нічим не хворіла. В родині та за місцем навчання з початком пандемії відзначалися підтвержені випадки COVID-19.

При об'єктивному обстеженні відзначено, що хвора у свідомості, вербальному контакту доступна, мовлення збережене, проте в'язке. Очні щілини однакові, зіниці D = S, округлі, симетричні, із швидкою реакцією на світло та конвергенцію. Рухи очних яблук та поля зору в повному обсязі. Чутливість на обличчі не порушена, мімічна експресія задовільна. Надбрівний, глотковий, піднебінний рефлекс викликаються. Дистанційно-оральний рефлекс Корчікяна, симптом Янишевської не викликаються. Ковтання не порушене. Має місце фібриляція язика з девіацією праворуч, болючість супра- та інфраорбітальних точок виходу трійчастого нерва, позитивний рефлекс Марінеску —

Радовичі. Менінгеальні симптоми виражені у вигляді ригідності потиличних м'язів.

М'язовий тонус верхніх кінцівок знижений, сучожилкові рефлексі (біцепс, трицепс, карпорадіальний) відсутні. Пасивні рухи, сенсорна функція, температурна, вібраційна чутливість, просторове відчуття у верхніх кінцівках збережене. Активні рухи рук не тривалі, позитивна верхня проба Барре, проба на адіадохокінез та пальценосова проба негативні. Функція тазових органів порушена за периферичним типом. Черевні рефлексі не викликаються. Чутливість абдомінальної ділянки до нижнього краю підреберних дуг відсутня. М'язова атонія, арефлексія нижніх кінцівок із порушенням у них усіх видів чутливості. Патологічні згинальні та розгинальні рефлексі в м'язах нижніх кінцівок не викликаються. Вегетативні порушення виражені у вигляді стійкої гіпотензії (74/58 мм рт.ст.). Шкірні покриви бліді, чисті. Видимі слизові оболонки вологі, без видимих патологічних змін. Тургор тканини та еластичність шкіри задовільні. Дихання самостійне, ефективне, ЧД — 18/хв. Над легеньми дихання жорстке, симетрично проводиться з обох сторін. Тони серця приглушені, ритмічні, ЧСС — 89/хв. Живіт м'який, доступний пальпації, перистальтика кишечника ослаблена. Аксилярна температура тіла — 36,9 °С. Запідозрено гостру полірадикулонейропатію за типом синдрому Гієна — Барре.

З першого дня перебування дитини у стаціонарі розпочато терапію нормальним людським внутрішньовенним імуноглобуліном. Впродовж наступних днів відмічалася поступова повільна позитивна неврологічна клінічна динаміка за рахунок регресу м'язових, бульбарних і псевдобульбарних симптомів, рефлексів орального автоматизму. Відновилася чутливість абдомінальної ділянки та шкірних покривів нижніх кінцівок, з'явилися активні рухи великого пальця лівої стопи, нормалізувалася функція тазових органів. Однак на 7-му добу стаціонарного лікування розвинулася гіпостатична пневмонія, почала наростати м'язова гіпотрофія нижніх кінцівок.

Під час перебування хворої у стаціонарі проводився моніторинг клінічних і параклінічних симптомів, результати якого характеризувалися змінами в загальному аналізі крові: поступове наростання лейкоцитозу (абсолютна кількість лейкоцитів — 19,5 Г/л) із зсувом лейкоцитарної формули ліворуч (паличкоядерні нейтрофіли — 8 %, сегментоядерні нейтрофіли — 74 %) з поступовою нормалізацією на тлі антибактеріальної терапії.

Лікворограма демонструвала відсутність цитозу та незначну білково-клітинну дисоціацію.

При проведенні стимуляційної електронейроміографії на нижніх кінцівках виявлено відсутність проведення імпульсів, зниження амплітуди M- і H-відповіді. На КТ головного мозку мали місце ознаки гіподенсних змін правої гемісфери головного мозку паравентрикулярно третьому шлуночку. Рентгенографічне дослідження органів грудної клітки (оглядова у прямій проекції) демонструвало посилення легенево-

го рисунка, розширення коренів, ділянки інфільтрації легеневої тканини в обох легенях.

Інфламометричний патерн крові характеризувався зростанням рівня прокальцитоніну до 1,9 нг/мл (референтне значення < 0,25 нг/мл), С-реактивного білка до 24 нг/мл (референтне значення < 6 нг/мл). Серед інших показників — збільшення вмісту D-димеру в сироватці крові до 730 нг/мл (референтне значення < 500 нг/мл). Показники загального аналізу сечі, копрограми, біохімічного аналізу крові, даних УЗД внутрішніх органів, ЕКГ, ЕхоКГ відповідали віковій нормі впродовж періоду лікування.

Проводився додатковий діагностичний пошук щодо визначення тригерних чинників розвитку захворювання, що включав:

— виявлення РНК вірусу *Poliovirus hominis* у калі методом ПЛР — результат негативний;

— наявності антигену SARS-CoV-2 у мазках із носа та носоглотки (швидкісний тест на антиген) — результат негативний;

— РНК вірусу SARS-CoV-2 у мазках із носа та носоглотки методом ПЛР — результат негативний;

— діагностику титру імуноглобулінів до SARS-CoV-2 у сироватці крові методом ІФА: титр IgM до SARS-CoV-2 — результат слабо позитивний, титр IgG до SARS-CoV-2 — 7,4 (результат позитивний, референтне значення < 6).

Отримані результати на тлі відсутності клінічної симптоматики інфекційних захворювань упродовж останніх 2 років і потенційного епідеміологічно значущого контакту з підтвердженими випадками інфекції COVID-19 в колі родини або за місцем навчання надали можливість припустити тригерну роль вірусу SARS-CoV-2 у реалізації висхідної полірадикулонейропатії в даної пацієнтки як пізній/віддалений наслідок безсимптомного (субклінічного) перебігу інфекції COVID-19.

Таким чином, беручи до уваги анамнез захворювання (гострий початок з раптового різкого болю в ділянці шийного відділу хребта і втрати чутливості та рухової активності в нижніх кінцівках), клінічні дані (млявий парепарез верхніх кінцівок, млява параплегія нижніх кінцівок, порушення функції тазових органів, висхідний тип неврологічних змін), результати лабораторного дослідження (гіперпротеїнарія, слабо позитивний титр IgM до SARS-CoV-2 та позитивний титр IgG до SARS-CoV-2 у сироватці крові), а також інструментальні дані (відсутність проведення імпульсів, зниження амплітуди М- і Н-відповіді при проведенні стимуляційної електронейроміографії нижніх кінцівок, інфільтрація легеневої тканини з двох сторін на оглядовій рентгенографії органів грудної клітки), встановлений діагноз: гостра полірадикулонейропатія (синдром Гієна — Барре), млявий парепарез верхніх кінцівок, млява параплегія нижніх кінцівок, порушення функції тазових органів, ініційовані гострою вірусною інфекцією SARS-CoV-2, тяжкий перебіг. Нозокоміальна двобічна гіпостатична пневмонія середньої тяжкості, дихальна недостатність II ст.

Лікувальний комплекс заходів передбачав застосування респіраторної протекції (оксигенотерапія), підтримки гемодинаміки та серцевої діяльності (інфузійна й інотропна терапія), внутрішньовенного нормального людського імуноглобуліну, парентеральних глюкокортикостероїдів коротким курсом, антибактеріальної терапії, вазоактивних нейрометаболітів, ноотропів, антихолінергічних препаратів, нестероїдних протизапальних засобів, лікувальної гімнастики та масажу.

Висновки

1. Наведений у статті клінічний випадок наочно відображає класичний перебіг синдрому Гієна — Барре у підлітка після перенесеної гострої коронавірусної інфекції.

2. З огляду на прогредієнтність перебігу з можливим фатальним завершенням епізоду кожен випадок постінфекційної висхідної полірадикулонейропатії повинен включати комплекс лабораторно-інструментальних обстежень для підтвердження/спростування діагнозу синдрому Гієна — Барре та передбачати мультидисциплінарний підхід і збереження наступності надання медичної допомоги залежно від тяжкості захворювання.

3. У випадку підозри на синдром Гієна — Барре синхронно з проведенням діагностичного пошуку виправданим можна вважати призначення стартової патогенетично обґрунтованої терапії із включенням внутрішньовенного нормального людського імуноглобуліну, парентеральних глюкокортикостероїдів коротким курсом та нейропротекторних препаратів.

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

Список літератури

1. Сейвар Дж.Дж., Боуман А.Л., Вайз М., Морган О.В. Распространенность синдрома Гийена-Барре среди населения: систематический обзор и метаанализ. *Нейроэпидемиология*. 2011. № 36(2). С. 123-133.
2. Guillain G., Barré J.A., Strohl A. Sur un syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire: remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. *Bulletins et mémoires de la Société des Médecins des Hôpitaux de Paris*. 1916. № 40. P. 1462-1470.
3. Akçay N., Menentoğlu M.E., Bektaş G., Şevketoğlu E. Axonal Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in a child. *J. Med. Virol.* 2021. № 93. P. 5599-5602. <https://doi.org/10.1002/jmv.27018>. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.27314>
4. Willison H.J., Jacobs B.C., van Doorn P.A. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. 2016. № 10045. P. 717-727. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00339-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00339-1)
5. Yuki N., Hartung H.-P. Guillain-Barré Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2012. № 366. P. 2294-2304. doi: 10.1056/NEJMra1114525. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1114525>
6. Lehmann H.C., Hartung H.P., Kieseier B.C., Hughes R.A.C. Guillain-Barré syndrome after exposure to influenza virus. *Lancet Infect. Dis.* 2010. № 10. P. 643-651.

7. Helmar N.S., Lehmann C., Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. 2021. № 10280. P. 1214-1228. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00517-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00517-1)
8. Curtis M., Bhumbra S., Felker M.V., Jordan B.L., Kim J., Weber M., Friedman M.L. Guillain-Barré Syndrome in a Child With COVID-19 Infection. *Pediatrics*. Apr. 2021. № 147. e2020015115. doi: 10.1542/peds.2020-015115; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33093141/>
9. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2019. № 77. P. 683-690. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
10. Montalvan V., Lee J., Bueso T. et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: a systematic review. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2020. № 194. P. 105921. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105921>
11. Sheikh A.B., Chourasia P.K., Javed N., Chourasia M.K., Suriya S.S., Upadhyay S., Ijaz F., Pal S., Moghimi N., Shekhar R. Association of Guillain-Barré syndrome with COVID-19 infection: An updated systematic review. *Journal of Neuroimmunology*. 2021. № 355. P. 577577. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577577>
12. Jacobs B.C., Rothbart P.H., Van der Meche F.G., Herbrink P., Schmitz P.I. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology*. 1998. № 51(4). P. 1110-1115.
13. Frank C.H., Almeida T.V., Marques E.A., de Sousa Monteiro Q., Feitoza P.V., Borba M.G., Vasconcelos H.L., de Sousa Bastos M., Lacerda M.V. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 Infection in a Pediatric Patient. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2021. № 67. P. 44-46. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa044> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32653906>
14. Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N. Engl. J. Med*. 1956. № 255. P. 57-65.
15. Ходак Л.А., Скрипченко Н.И., Навет Т.И. К вопросу об острых вялых параличах у детей. *Мат-лы IX съезда педиатров России*. Москва, 2001. С. 610-611.
16. Григорова І.А., Соколова Л.І., Герасимчук Р.Д. та ін. *Неврологія: нац. підручник*. За ред. І.А. Григорової. Київ: Медицина, 2014. С. 230-640.

Отримано/Received 06.01.2022

Рецензовано/Revised 18.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 21.01.2022 ■

Information about authors

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

R.V. Tkachuk, PhD Student, Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: tkachuk.roman@bsmu.edu.ua; orcid.org/0000-0002-6753-2365.

M.N. Garas, PhD, MD, Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: garas.mykola@bsmu.edu.ua; orcid.org/0000-0001-7304-2090.

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

L.I. Romanchuk, Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: romanchuk.lesia@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0676-3960>.

D.I. Sorochan, pediatric anesthesiologist of the highest qualification category, Head of the Infectious Department of Anesthesiology and Intensive Care of the RMNF "Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital", Chernivtsi, Ukraine; e-mail: ddmuro7@gmail.com

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

O.K. Koloskova¹, R.V. Tkachuk^{1,2}, M.N. Garas¹, T.M. Bilous¹, L.I. Romanchuk¹, D.I. Sorochan²

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Regional Municipal Non-Profit Facility "Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital", Chernivtsi, Ukraine

Guillain — Barré syndrome following asymptomatic COVID-19 in an adolescent: a clinical case

Abstract. Guillain — Barré syndrome (GBS) is a rare disease that occurs with an approximate incidence of 1.7 cases per 100,000 children in the pediatric population. The gender difference in the prevalence of the disease is characterized by a 20% greater vulnerability of boys than girls. The exact cause of Guillain — Barré syndrome is unknown; however, it can occur after respiratory infection by *Haemophilus influenzae*, recent or ongoing *Campylobacter jejuni* infection or poliovirus. Since the beginning of the COVID-19 pandemic, there have been some reported Guillain — Barré diagnoses among adults following SARS-CoV-2 infection. The article describes a clinical case of an adolescent girl who was admitted to the Regional Municipal Non-Profit Facility "Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital" with signs of flaccid paraplegia of the lower extremities, pelvic dysfunction and paraparesis of the upper extremities after she had suffered a sudden severe pain syndrome. She had previously been diagnosed with asymptomatic SARS-CoV-2. Initial complex inves-

tigations were as follows: high white blood cells count, elevated levels of procalcitonin (PCT), C-reactive protein and D-dimer, low SARS-CoV-2 IgM level and positive IgG titer, high levels of protein in spinal fluid. Electroneuromyography findings and nerve conduction test of lower extremities showed decreased M amplitude and H reflex response. The patient received oxygen therapy, hemodynamic support, cardiac support (infusions and inotrope therapy), gradual antibacterial therapy and was administered with intravenous normal human immunoglobulin. She was also treated with a short course of parenteral glucocorticoids, vasoactive neurometabolites, nootropics, anticholinesterases, non-steroidal anti-inflammatory drugs along with physical therapy and massages. The patient began demonstrating slow but positive improvement in her limb motor functions and sensitivity within one month.

Keywords: Guillain — Barré syndrome; polyneuropathy; children; COVID-19



Механізми дії внутрішньоядерних мікроРНК. Частина 2. МікроРНК-опосередкована регуляція нкРНК- транскриптому й альтернативного сплайсингу

Резюме. У науковому огляді наведені механізми дії внутрішньоядерних мікроРНК, а саме мікроРНК-опосередкована регуляція нкРНК-транскриптому й альтернативного сплайсингу. Для написання статті виконувалася пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. Підкреслено, що істотний вплив на склад транскриптому забезпечує мікроРНК у комплексі RISC, що індукують посттранскрипційну деградацію довгих нкРНК, локалізованих в ядрі клітини. Науковці вважають, що довгі нкРНК беруть участь в епігенетичній регуляції сайленсингу генів за допомогою ремоделювання хроматину. Зазначено, що у розвитку деяких захворювань печінки беруть активну участь довгі нкРНК. Надана інформація про те, що найважливішим механізмом розширення спектра транскриптому у клітині є альтернативний сплайсинг пре-мРНК. Авторами наведені результати наукових досліджень, які свідчать про те, що пре-мРНК більше 90 % генів людини піддаються альтернативному сплайсингу. Зазначено, що сплайсинг виконує спеціалізоване макромолекулярне утворення — супрасплайсосома, яка являє собою мегакомплекс (21 MDA) ядерного рибонуклеопротеїну. Показано, що науковцями запропоновані дві моделі епігенетичної регуляції сплайсингу: кінетична модель і модель рекрутингу. Автори розкривають основні положення цих моделей. МікроРНК беруть активну участь у сплайсингу. В основі захворювань печінки можуть лежати дефіцит факторів сплайсингу і дерегуляція альтернативного сплайсингу, зумовлені дією мікроРНК. Порушення альтернативного сплайсингу, які стимулюють проліферацію, запобігають апоптозу та підтримують трансформацію клітин, є патогномонічним явищем при злоякісних пухлинних процесах. Таким чином, складовими механізмами дії внутрішньоядерних мікроРНК є змінювання транскриптому нкРНК та участь у регуляції альтернативного сплайсингу. МікроРНК-опосередкована регуляція стабільності довгих нкРНК обумовлює зміну спектра активності експресії епігенетично регульованих генів. Довгі нкРНК беруть активну участь у розвитку деяких захворювань печінки. Альтернативний сплайсинг є невід'ємною частиною диференціювання клітин і сприяє становленню специфічності тканини. Альтернативний сплайсинг і генерація різноманітних ізоформ протеїнів призводять до молекулярних наслідків, які зумовлюють розвиток різних патологічних станів.

Ключові слова: мікроРНК; транскриптом; альтернативний сплайсинг; сплайсосома; огляд

Вступ

МікроРНК, що розташовані внутрішньоядерно, здатні індукувати передтрансляційний сайленсинг білок-кодуючих генів, активувати транскрипцію, змінювати транскриптом нкРНК, брати участь у регуляції альтернативного сплайсингу.

МікроРНК-опосередкована регуляція нкРНК-транскриптому

МікроРНК у комплексі RISC індукують посттранскрипційну деградацію довгих нкРНК, що локалізовані в ядрі клітини, і тим самим істотно впливають на склад транскриптому [5, 24, 29]. Довгі нкРНК беруть участь

в епігенетичній регуляції сайленсингу генів за допомогою ремоделювання хроматину. Дані нкРНК розташовані в промоторних ділянках, збагачених маркерами H3K4me3, і в транскрибованій ділянці гена, збагаченій триметильованими лізиновими залишками 36-го гістоно H3 (H3K36me3) [36]. Довгі нкРНК беруть активну участь у розвитку деяких захворювань печінки [34]. Так, показано, що надмірна генерація довгої нкРНК 3, яка експресує на материнській алелі (maternally expressed 3, MEG3), супроводжується активацією експресії протеїну p53, що сприяє вивільненню цитохрому C, який активує механізми каспаза-3-залежного апоптозу в TGF- β 1-стимульованих клітинах LX-2. Рівень експресії MEG3 вірогідно знижений у фіброзованій тканині печінки людини та миші. Довга нкРНК MEG3 є мішенню miR-136, рівень генерації якої підвищений при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП). Таким чином, miR-136, пригнічуючи експресію довгої нкРНК MEG3, відіграє значну роль в активації зірчастих клітин печінки і прогресуванні фіброзу печінки, в тому числі і при розвитку НАЖХП [12, 32]. Також встановлено, що прямою мішенню miR-26a, експресія якої є характерною для клітин гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), є ген ДНК-метилтрансферази 3b (DNA methyltransferase 3b, DNMT3B). Надекспресія miR-26a супроводжується зниженням рівня експресії DNMT3B. Водночас miR-26a-інгібована експресія DNMT3B призводить до посилення експресії транскрипту MEG3. Високий рівень генерації MEG3 пригнічує проліферацію, інвазію та міграцію клітин ГЦК [16].

МікроРНК-опосередкована регуляція альтернативного сплайсингу

Під сплайсингом (splicing — зрощування канатів без вузлів) пре-мРНК розуміють видалення копій інтронів і з'єднання копій екзонів в єдину зрілу мРНК. Сплайсинг був відкритий у 1977 році Ф. Шарпом і Дж. Робертсом (MIT, Массачусетський технологічний інститут, США). Із вірізаних інтронів сплайсується більшість пре-мікроРНК. Альтернативний сплайсинг — це динамічний і гнучкий процес, під час якого з пре-мРНК повністю або частково видаляються інтрони, а також деякі екзони, у зв'язку з чим відбувається утворення різної кількості РНК-копій екзонів одного гена в різних транскриптах. Комбінації екзонів лежать в основі різноманіття зрілих мРНК, утворених в результаті альтернативного сплайсингу. Альтернативний сплайсинг пре-мРНК є найважливішим механізмом розширення спектра транскриптому у клітині. Таким чином, один ген може породжувати не одну, а кілька протеїнових ізоформ. Альтернативний сплайсинг регулюється приблизно 200 РНК-зв'язуючими протеїнами — факторами сплайсингу [1, 2, 7, 25]. Результати досліджень, проведених з використанням методів секвенування, свідчать про те, що пре-мРНК більше 90 % генів людини піддаються альтернативному сплайсингу [21]. Так, показано, що більше 22 000 тканиноспецифічних транскриптів утворюються в результаті альтернативного сплай-

сингу [18, 31]. У тканинах головного мозку, печінки та яєчок спостерігається найбільш широке розмаїття транскриптів, формування яких обумовлене альтернативним сплайсингом [35]. Дослідники медичного центру університету Канзасу (США) [11, 22] при профілюванні транскриптому печінки миші в ембріональному і постнатальному періодах продемонстрували, що серед 21 889 унікальних анотованих генів NCBI RefSeq 7289 генів по-різному експресують у різні вікові періоди, а для 859 генів характерні сплайсовані транскрипти.

Всі пре-мРНК транскрибованих РНК-полімераз (РНКП) II, перш ніж експортуватися з ядра до цитоплазми клітини, повинні пройти кілька процесингових подій: процесинг 5'-кінця і 3'-кінця, редагування і сплайсинг молекули. Сплайсинг виконує спеціалізоване макромолекулярне утворення — супрасплайсома, в екзон-інтронових переходах якої (сайтах донорів і акцепторів) розпізнаються добре охарактеризовані сплайсинг-консенсусні послідовності. Супрасплайсома є мегакомплексом (21 MDA) ядерного рибонуклеопротеїну. Вона складається з чотирьох сплайсинг-активних субструктур — наївних сплайсома, пов'язаних з пре-мРНК. У свою чергу, основними компонентами сплайсома є низка малих ядерних рибонуклеопротеїнів (small nuclear ribonucleoprotein particles, snRNP): U1, U2, U4/U6 і U5. Сплайсома фізично пов'язана з хвостом РНКП II і здатна виконувати сплайсинг будь-якої пре-мРНК незалежно від її довжини або числа інтронів, які вона містить [26].

З огляду на те, що сплайсинг безпосередньо пов'язаний з транскрипцією [25], було запропоновано дві моделі епігенетичної регуляції сплайсингу: кінетична модель і модель рекрутингу. Згідно з кінетичною моделлю, епігенетичні модифікації впливають на швидкість функціонування РНКП II. Уповільнення швидкості роботи РНКП II обумовлює збільшення тимчасового періоду, протягом якого можливе здійснення розпізнавання й делеціювання інтронів факторами сплайсингу. При високій швидкості функціонування РНКП II фактори сплайсингу через дефіцит часу фізично не встигають розпізнати та видалити інтрони ділянки пре-мРНК (рис. 1) [20].

В основі моделі рекрутингу лежить уявлення про те, що регуляція сплайсингу здійснюється за рахунок залежного від епігенетичних механізмів зміни спектра та швидкості рекрутування факторів сплайсингу [13].

МікроРНК беруть активну участь у сплайсингу [15]. M. Alló та співавт. [3] продемонстрували, що близько 80 % кластерів AGO1 пов'язані з клітинно-специфічними енхансерами, причому більшість із них (73 %) є активними енхансерами. Дана асоціація опосередкована довгими енхансерними РНК і більш актуальна для внутригенних, ніж для міжгенних енхансерів. Протеїн AGO1, пов'язаний з енхансером, асоційований не з регуляцією транскрипції генів, а з контролем конститутивного й альтернативного сплайсингу. M. Alló та співавт. [4] встановили, що дуплексні мікроРНК, які спрямовані на інтронні послідовності, розташовані поблизу альтернативних екзонів, регулюють сплай-

синг. Активність RNAi-асоційованого альтернативного сплайсингу пов'язана зі збільшенням диметилування Lys9 (H3K9me2) і триметилування Lys27 гістону H3 (H3K27me3) [3]. Вважають, що зв'язування комплексів мікроРНК/AGO поблизу промоторів впливає на кінетику елонгації транскрипції і тим самим змінює результат альтернативного сплайсингу ізоформ. Комплекс miRISC, зв'язуючись з транскриптом, який зароджується, порушує рекрутинг сплайсономи та пригнічує сплайсинг, не зачіпаючи транскрипцію пре-мРНК. Також мікроРНК можуть модулювати активність різних факторів сплайсингу. Зокрема, було показано, що кілька мікроРНК регулюють фактори альтернативного сплайсингу, який впливає на профілі експресії мРНК (рис. 2) [9, 17].

Альтернативний сплайсинг і генерація різноманітних ізоформ протеїнів призводять до молекулярних наслідків, які зумовлюють розвиток різних патологічних станів. Показано, що 50–60 % із 31 250 патогенних мутацій генів асоційовані зі сплайсингом; близько 16 % цих мутацій розташовані безпосередньо в сайтах сплайсингу [33].

В основі захворювань печінки можуть лежати дефіцит факторів сплайсингу і дерегуляція альтернативного сплайсингу, зумовлені дією мікроРНК [33]. Використовуючи аналіз qPCR, вестерн-блот, E. Sokół та співавт. [27] продемонстрували, що miR-10b-5p, miR-203a-3p беруть активну участь у регуляції експресії фактора SRSF1, miR-183-5p, miR-200c-3p — фактора SRSF2 і miR-135a-5p, miR-149-5p — фактора hnRNP A1. МікроРНК, які націлені на мРНК факторів SRSF1 і SRSF2, залучені в регуляторну петлю зворотного зв'язку, а мікроРНК miR-183-5p і miR-200c-3p, мішенню яких є фактор SRSF2, впливають на експресію генів, що беруть участь у регуляції апоптозу клітин.

У хворих із НАЖХП спостерігається зменшення представництва факторів сплайсингу, включаючи SRSF10, SRSF7, SF3A1, SRSF2, SFPQ і HNRNPs A1, K, D і H, в тканині печінки [33]. J. Pihlajamäki

та співавт. [23] показали, що нокдаун SRSF10 збільшує ліпогенез *in vitro* в клітинах HepG2. У гетерозиготних мишей *Srsf10* +/- з делецією гена *Srsf10* спостерігається підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові через неправильний сплайсинг мРНК ліпопротеїну ліпіну-1 (LPIN1). Автори підкреслюють, що LPI1β-специфічна міРНК скасовує ліпогенний ефект зниження експресії фактора сплайсингу SFRS10. Цілком імовірно, що дефіцит генерації LPI1β-специфічної міРНК призводить до зниження експресії SFRS10, що змінює сплайсинг мРНК LPIN1. Інакше сплайсингування мРНК LPIN1 індукує ліпогенез і, отже, сприяє розвитку метаболічних порушень, що призводять до акумуляції жиру.

Дефіцит деяких факторів сплайсингу супроводжується тяжким ураженням печінки. Так, делеція гена SR-білкового сплайсуючого фактора 2 (splicing factor 2, *Srsf2*) у клітинах печінки в мишей супроводжується розвитком тяжкої летальної печінкової недостатності. SR-протеїни являють собою родину РНК-зв'язуючих білків, що містять сигнальний домен RS, збагачений серин/аргініновими повторами. Відомо, що фактор сплайсингу SRSF2 безпосередньо контролює експресію транскрипційних факторів, які в основному відповідають за енергетичний гомеостаз і метаболізм жовчних кислот, зокрема *c/EBPα*, *SREBF1c*, *PPARα* і *NR1H3*. Фактор сплайсингу SRSF2 також прискорює експресію гена *Ebp*, який бере участь у синтезі холестерину, генів *Slc27a5* і *Baat*, асоційованих з кон'югацією жовчних кислот. Гени *Slc27a5* і *Baat* кодуєть ферменти, що відповідають за перетворення некон'югованих жовчних кислот в кон'юговані жовчні кислоти, а дефекти їх експресії асоційовані з холестазом [8].

Порушення альтернативного сплайсингу, що стимулюють проліферацію, запобігають апоптозу та підтримують трансформацію клітин, є патогномічним явищем при злоякісних пухлинних процесах [30]. Однак вплив окремих факторів сплайсингу залежить від клітинного контексту. Так, надекспресія

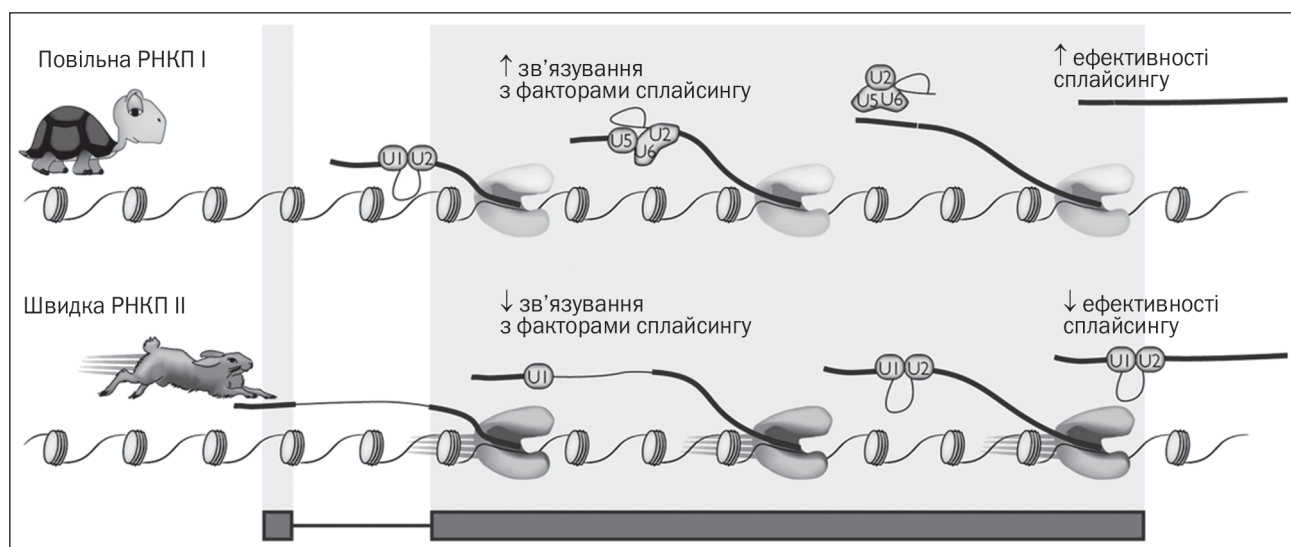


Рисунок 1. Кінетична модель регуляції сплайсингу [20]

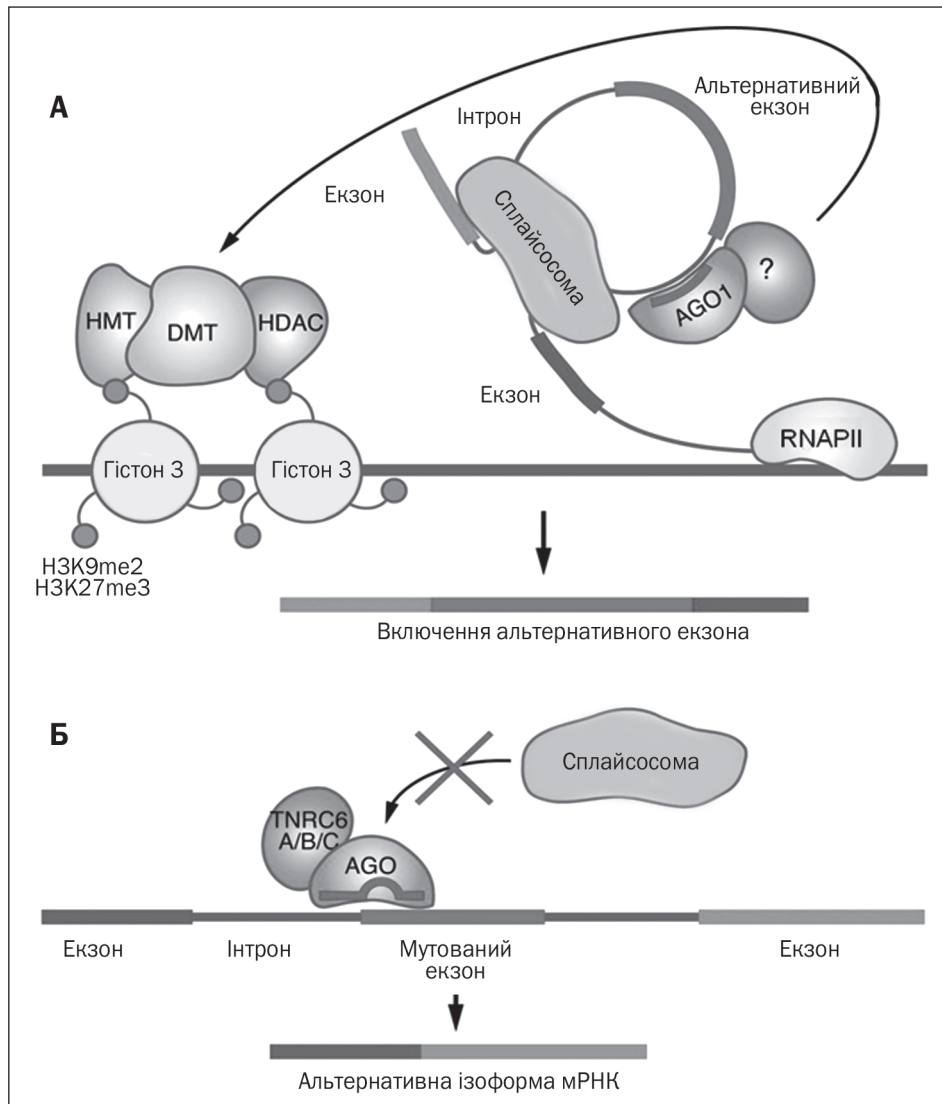


Рисунок 2. Участь мікроРНК у регуляції сплайсингу [14]

Примітки: А – мікроРНК-опосередковане зв'язування AGO сприяє модифікації гістонів, змінюючи швидкість транскрипції й альтернативний сплайсинг; Б – комплекс miRISC блокує асоціацію сплайсосоми і переспрямовує альтернативний сплайсинг.

SR-протеїнових факторів сплайсингу SRSF1, SRSF3 і SRSF10 супроводжується трансформацією фібробластів, індукує зростання пухлини у голих мишей. Вважають, що дані SR-протеїни є протоонкогенами. З іншого боку, делеція гена *Srsf3* у гепатоцитах мишей також призводить до розвитку раку печінки, а в клітинах ГЦК людини зареєстровано зниження рівня експресії фактора сплайсингу SRSF3 [33]. Дослідження глобального клітинного альтернативного сплайсингового ландшафту більше 377 зразків тканини печінки з The Cancer Genome Atlas (TCGA), проведене М.-Р. Tremblay та співавт. [28], дозволило виділити 45 000 подій альтернативного сплайсингу. Були ідентифіковані 3250 сплайсингованих транскриптів, асоційованих з розвитком ГЦК. У клітинах ГЦК спостерігається зміна рівня майже трьох десятків факторів сплайсингу (*U2AF2*, *SF3A2*, *RBM8A*, *RBM4*, *PRPF4B*, *NOVA1*, *KHSRP*, *HNRPU*, *HNRPL*, *HNRPH1*, *HNRPC*,

HNRPA1 та ін.), та зміни кожного з них роблять свій внесок у структуру транскриптому. Так, нокаут гена *SF3A2* справляє вірогідний вплив на структуру спектра сплайсингованих транскриптів *BCL2L1*, *C11ORF4*, *DRF1*, *FANCA*, *FN1.3*, *POLB*, *PTPN13*, *SHC1* і *TNFRSF10B* у всіх клітинних лініях, але не впливає на профіль численних сплайсингованих транскриптів, таких як *BCMP11*, *CCL4*, *CTNNA1*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FN1.2*, *GAPD*, *GATA3*, *GNB3*, *HNRPA8*, *HSC20*, *PAXIP1*, *PTK2*, *PTK2B*, *RAD52*, *RSN*, *SHMT1*, *STM1* і *TLK1*.

Цікавим є те, що miR-193a-3p репресує трансляцію мРНК фактора сплайсингу SRSF2 [19]. Експресія miR-193a (без відмінностей між miR-193a-3p і miR-193a-5p) ідентифікована в усіх тканинах, в тому числі в тканині печінки, за винятком тканин сечового міхура, деяких структур головного мозку (гіпокамп, прилеглого ядра (*nucleus accumbens*), спинного мозку) і шийки матки [6, 10]. Фактор SRSF2 бере участь переважно у сплайсингу транскриптів мРНК каспаз, сприяючи формуванню її антиапоптотичної сплайсованої форми. Таким чином, miR-193a, регулюючи експресію SRSF2, бере

участь у регуляції проліферативної відповіді гепатоцитів і перешкоджає розвитку ГЦК [17, 19].

Висновки

Таким чином, складовими механізмами дії внутрішньоядерних мікроРНК є змінювання транскриптому нкРНК та участь у регуляції альтернативного сплайсингу. МікроРНК-опосередкована регуляція стабільності довгих нкРНК обумовлює зміну спектра активності експресії епігенетично регульованих генів. Довгі нкРНК беруть активну участь у розвитку деяких захворювань печінки. Альтернативний сплайсинг є невід'ємною частиною диференціювання клітин і сприяє становленню специфічності тканини. Альтернативний сплайсинг і генерація різноманітних ізоформ протеїнів призводять до молекулярних наслідків, які зумовлюють розвиток різних патологічних станів.

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

Список літератури

1. Дымищ Г.М., Саблина О.В. «Разорванные» гены и сплайсинг. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2014. Т. 18. № 1. С. 71–80.
2. Щербик В.В., Бучацкий Л.П. Группа альтернатив и явление сплайсинга. Проблемы экологичної та медичної генетики і клінічної імунології. 2013. № 1 (115). С. 30–38.
3. Alló M., Agirre E., Bessonov S. et al. Argonaute-1 binds transcriptional enhancers and controls constitutive and alternative splicing in human cells. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. 2014 Nov 4. № 111 (44). P. 15622–9. doi: 10.1073/pnas.1416858111.
4. Alló M., Buggiano V., Fededa J.P. et al. Control of alternative splicing through siRNA-mediated transcriptional gene silencing. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2009 Jul. № 16(7). P. 717–24. doi: 10.1038/nsmb.1620.
5. Broughton J.P., Pasquinelli A.E. A tale of two sequences: microRNA-target chimeric reads. *Genet. Sel. Evol.* 2016 Apr 4. № 48. P. 31. doi: 10.1186/s12711-016-0209-x.
6. Carithers L.J., Ardlie K., Barcus M. et al. A Novel Approach to High-Quality Postmortem Tissue Procurement: The GTEx Project. *Biopreserv. Biobank.* 2015 Oct. № 13 (5). P. 311–9. doi: 10.1089/bio.2015.0032.
7. Chen K., Dai X., Wu J. Alternative splicing: An important mechanism in stem cell biology. *World J. Stem. Cells.* 2015 Jan 26. № 7 (1). P. 1–10. doi: 10.4252/wjsc.v7.i1.1.
8. Cheng Y., Luo C., Wu W. et al. Liver-Specific Deletion of SRSF2 Caused Acute Liver Failure and Early Death in Mice. *Mol. Cell. Biol.* 2016 May 16. № 36 (11). P. 1628–38. doi: 10.1128/MCB.01071-15.
9. Fu X.D., Ares M. Jr. Context-dependent control of alternative splicing by RNA-binding proteins. *Nat. Rev. Genet.* 2014 Oct. № 15 (10). P. 689–701. doi: 10.1038/nrg3778.
10. Grossi I., Salvi A., Abeni E. et al. Biological Function of MicroRNA193a-3p in Health and Disease. *Int. J. Genomics.* 2017. № 2017. P. 5913195. doi: 10.1155/2017/5913195.
11. Gunewardena S.S., Yoo B., Peng L. et al. Deciphering the Developmental Dynamics of the Mouse Liver Transcriptome. *PLoS One.* 2015 Oct 23. № 10 (10). P. e0141220. doi: 10.1371/journal.pone.0141220.
12. He Y., Wu Y.T., Huang C. et al. Inhibitory effects of long non-coding RNA MEG3 on hepatic stellate cells activation and liver fibrogenesis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014 Nov. № 1842 (11). P. 2204–15. doi: 10.1016/j.bbdis.2014.08.015.
13. Iannone C., Valcárcel J. Chromatin's thread to alternative splicing regulation. *Chromosoma.* 2013 Dec. № 122 (6). P. 465–74. doi: 10.1007/s00412-013-0425-x.
14. Kalantari R., Chiang C.M., Corey D.R. Regulation of mammalian transcription and splicing by Nuclear RNAs. *Nucleic. Acids. Res.* 2016 Jan 29. № 44 (2). P. 524–37. doi: 10.1093/nar/gkv1305.
15. Kucherenko M.M., Shcherbata H.R. miRNA targeting and alternative splicing in the stress response — events hosted by membrane-less compartments. *J. Cell. Sci.* 2018 Feb 14. № 131(4). pii: jcs202002. doi: 10.1242/jcs.202002.
16. Li Y., Ren M., Zhao Y. et al. MicroRNA-26a inhibits proliferation and metastasis of human hepatocellular carcinoma by regulating DNMT3B-MEG3 axis. *Oncol. Rep.* 2017 Jun. № 37 (6). P. 3527–3535. doi: 10.3892/or.2017.5579.
17. Liu Y., Ren F., Luo Y. et al. Down-Regulation of MiR-193a-3p Dictates Deterioration of HCC: A Clinical Real-Time qRT-PCR Study. *Med. Sci. Monit.* 2015 Aug 11. № 21. P. 2352–60. doi: 10.12659/MSM.894077.
18. Liu Y., Liu X., Lin C. et al. Noncoding RNAs regulate alternative splicing in Cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2021. № 40. P. 11. https://doi.org/10.1186/s13046-020-01798-2
19. Ma K., He Y., Zhang H. et al. DNA methylation-regulated miR-193a-3p dictates resistance of hepatocellular carcinoma to 5-fluorouracil via repression of SRSF2 expression. *J. Biol. Chem.* 2012 Feb 17. № 287 (8). P. 5639–49. doi: 10.1074/jbc.M111.291229.
20. Moehle E.A., Braberg H., Krogan N.J., Guthrie C. Adventures in time and space: splicing efficiency and RNA polymerase II elongation rate. *RNA Biol.* 2014. № 11(4). P. 313–9. doi: 10.4161/rna.28646.
21. Pan Q., Shai O., Lee L.J., Frey B.J., Blencowe B.J. Deep surveying of alternative splicing complexity in the human transcriptome by high-throughput sequencing. *Nat. Genet.* 2008 Dec. № 40 (12). P. 1413–5. doi: 10.1038/ng.259.
22. Peng L., Yoo B., Gunewardena S.S. et al. RNA sequencing reveals dynamic changes of mRNA abundance of cytochromes P450 and their alternative transcripts during mouse liver development. *Drug Metab. Dispos.* 2012 Jun. № 40 (6). P. 1198–209. doi: 10.1124/dmd.112.045088.
23. Pihlajamäki J., Lerin C., Itkonen P. et al. Expression of the splicing factor gene SFRS10 is reduced in human obesity and contributes to enhanced lipogenesis. *Cell. Metab.* 2011 Aug 3. № 14 (2). P. 208–18. doi: 10.1016/j.cmet.2011.06.007.
24. Pu M., Chen J., Tao Z., Miao L., Qi X., Wang Y. et al. Regulatory network of miRNA on its target: coordination between transcriptional and post-transcriptional regulation of gene expression. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019. № 76 (3). P. 441–51. doi: 10.1007/s00018-018-2940-7.
25. Saldi T., Cortazar M.A., Sheridan R.M., Bentley D.L. Coupling of RNA Polymerase II Transcription Elongation with Pre-mRNA Splicing. *J. Mol. Biol.* 2016 Jun 19. № 428 (12). P. 2623–35. doi: 10.1016/j.jmb.2016.04.017.
26. Shefer K., Sperling J., Sperling R. The Supraspliceosome — A Multi-Task Machine for Regulated Pre-mRNA Processing in the Cell Nucleus. *Comput. Struct. Biotechnol J.* 2014 Sep 28. № 11 (19). P. 113–22. doi: 10.1016/j.csbj.2014.09.008.
27. Sokół E., Kędzierska H., Czubyta A. et al. microRNA-mediated regulation of splicing factors SRSF1, SRSF2 and hnRNP A1 in context of their alternatively spliced 3'UTRs. *Exp. Cell. Res.* 2018 Feb 15. № 363 (2). P. 208–217. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.01.009.
28. Tremblay M.P., Armero V.E., Allaire A. et al. Global profiling of alternative RNA splicing events provides insights into molecular differences between various types of hepatocellular carcinoma. *BMC Genomics.* 2016 Aug 26. № 17. P. 683. doi: 10.1186/s12864-016-3029-z.
29. Ulitsky I. Interactions between short and long noncoding RNAs. *FEBS Lett.* 2018 May 10. doi: 10.1002/1873-3468.13085.
30. Urbanski L.M., Leclair N., Anczuków O. Alternative-splicing defects in cancer: Splicing regulators and their downstream targets, guiding the way to novel cancer therapeutics. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2018 Jul. № 9 (4). P. e1476. doi: 10.1002/wrna.1476.
31. Wang E.T., Sandberg R., Luo S. et al. Alternative isoform regulation in human tissue transcriptomes. *Nature.* 2008 Nov 27. № 456 (7221). P. 470–6. doi: 10.1038/nature07509.
32. Wang X., Wang J. High-content hydrogen water-induced down-regulation of miR-136 alleviates non-alcoholic fatty liver disease by regulating Nrf2 via targeting MEG3. *Biol. Chem.* 2018 Mar 28. № 399 (4). P. 397–406. doi: 10.1515/hsz-2017-0303.

33. Webster M.W., Stowell J.A.W., Tang T.T.L., Passmore L.A. Analysis of mRNA deadenylation by multi-protein complexes. *Methods*. 2017 Aug 15. № 126. P. 95–104. doi: 10.1016/j.ymeth.2017.06.009.

34. Yang J.J., Tao H., Deng Z.Y. et al. Non-coding RNA-mediated epigenetic regulation of liver fibrosis. *Metabolism*. 2015 Nov. № 64 (11). P. 1386–94. doi: 10.1016/j.metabol.2015.08.004.

35. Yeo G., Holste D., Kreiman G., Burge C.B. Variation in alternative splicing across human tissues. *Genome Biol*. 2004. № 5 (10). R74. doi: 10.1186/gb-2004-5-10-r74.

36. Zhao T., Xu J., Liu L. et al. Computational identification of epigenetically regulated lncRNAs and their associated genes based on integrating genomic data. *FEBS Lett*. 2015 Feb 13. № 589 (4). P. 521–31. doi: 10.1016/j.febslet.2015.01.013.

Отримано/Received 07.12.2021

Рецензовано/Revised 22.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.01.2022 ■

Information about authors

Aleksandr 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>.
Veronika Babych, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9261-9051>.

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

A.E. Abaturov, V.L. Babych

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Mechanisms of action of intranuclear microRNAs.

Part 2. MicroRNA-mediated regulation of ncRNA transcriptome and alternative splicing

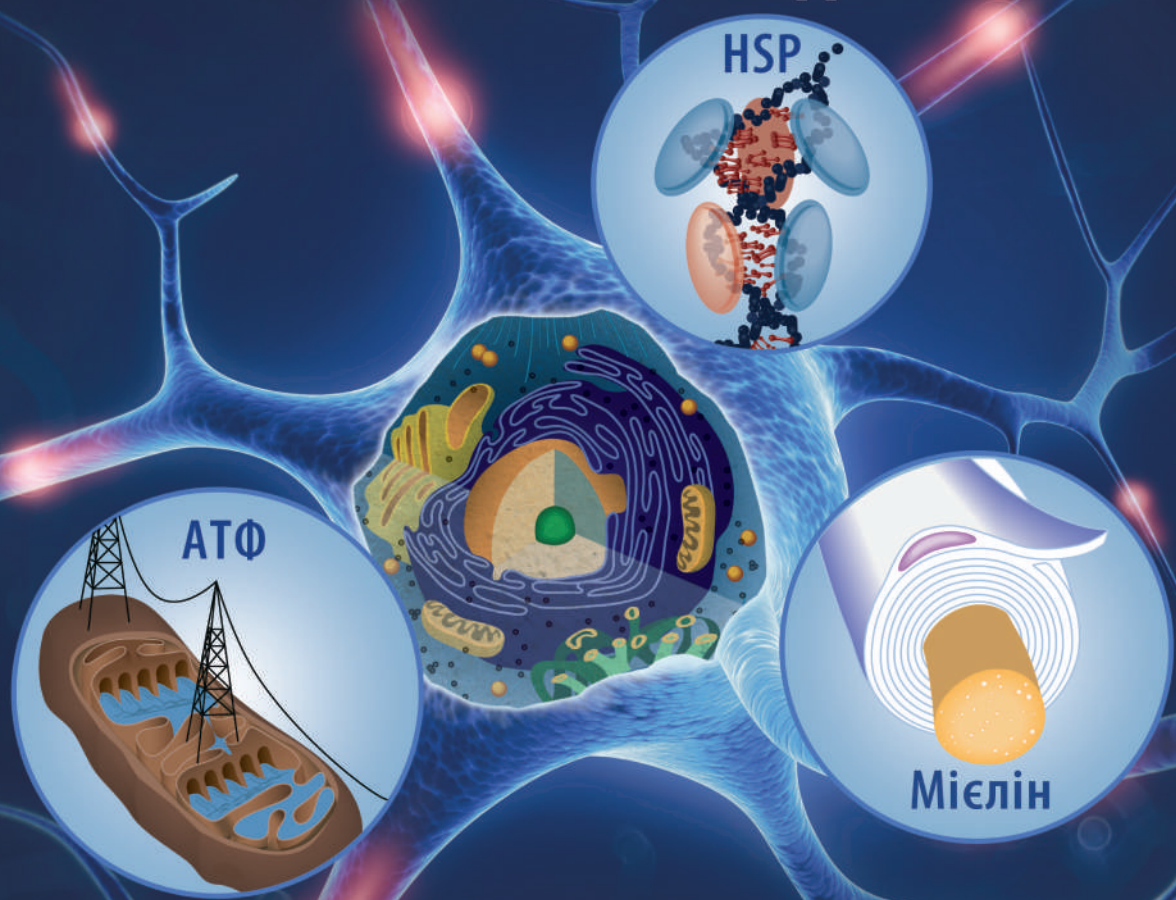
Abstract. The scientific review presents the mechanisms of action of intranuclear miRNAs, namely microRNA-mediated regulation of the non-coding RNA (ncRNA) transcriptome and alternative splicing. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka databases. It is emphasized that a significant effect on the composition of the transcriptome is provided by microRNAs in the RNA-induced silencing complex that induce posttranscriptional degradation of long ncRNAs localized in the cell nucleus. Scientists believe that long ncRNAs are involved in the epigenetic regulation of gene silencing through chromatin remodeling. It is shown that long ncRNAs are actively involved in the development of some liver diseases. It is reported that the most important mechanism for expanding the spectrum of the transcriptome in the cell is the alternative splicing of pre-mRNA. The authors present the results of scientific studies that show that pre-mRNA of more than 90 % of human genes are subjected to alternative splicing. It is presented that splicing is performed by a specialized macromolecular formation — suprasplicesome, which is a megacomplex (21 MDA) of nuclear ribonucleoprotein. It is shown

that scientists have proposed two models of epigenetic regulation of splicing: kinetic and recruitment one. The authors reveal the main provisions of these models. MicroRNAs are actively involved in splicing. Liver disease may be based on a deficiency of splicing factors and deregulation of alternative splicing caused by the action of miRNAs. Disorders of alternative splicing, which stimulate proliferation, prevent apoptosis and support cell transformation, are a pathognomonic phenomenon in malignant tumors. Thus, the constituent mechanisms of action of intranuclear miRNAs are alteration of the ncRNAs transcriptome and participation in the regulation of alternative splicing. MicroRNA-mediated regulation of the stability of long ncRNAs causes a change in the spectrum of activity of expression of epigenetically regulated genes. Long ncRNAs are actively involved in the development of some liver diseases. Alternative splicing is an integral part of cell differentiation and contributes to the formation of tissue specificity. Alternative splicing and generation of various isoforms of proteins determine molecular consequences that cause the development of various pathological conditions.

Keywords: microRNA; miRNA; miR; transcriptome; alternative splicing; spliceosome; review

Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



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



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

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

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

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурину: активних нейропептидів, отриманих з мозку змброніа великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакогравітативна група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на виді нервової діяльності шляхом активації енергопродуруючої та білоксинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптического апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозочку та венозній руїнуванні кровообігу. Ноотропна, гіполіпідемічна, гелаторотекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-містичних 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 слабоумстві судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хворобі Дауна, синдромах Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій аланії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічі з психомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких 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 рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл перифубарно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регістраційне посвідчення № UK751610101 від 17.01.2018



IMET® ДЛЯ МАМИ АВТОРИТЕТ

Імет® для дітей 4% Ібупрофен 200 мг/5 мл

МАЄ ПОТРІЙНУ КОРИСНУ ДІЮ



- **знижує жар***
- **має протизапальну дію***
- **заспокоює біль***

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

*КОРОТКОТЕРМІНОВЕ СИМПТОМАТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПРОПАСНИЦІ ТА БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ЛЕГКОГО І ПОМІРНОГО СТУПЕНЯ

Реклама безрецептурного лікарського засобу. Перед застосуванням, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату Імет® ДЛЯ ДІТЕЙ 4%, №399 від 05.03.2021, та проконсультуйтеся з лікарем. Р.П. UA/16881/01/01, Лікарська форма. Суспензія оральна. Показання. Короткотермінове симптоматичне лікування пропасниці та больового синдрому легкого і помірного ступеня. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Протипоказання. Підвищена чутливість до ібупрофену та інше. Спосіб застосування. Дозування препарату Імет® для дітей 4% розраховується залежно від маси тіла або віку, як правило, при застосуванні від 7 до 10 мг/кг маси тіла як разової дози та максимально 30 мг/кг маси тіла як загальної добової дози. Побічні реакції. Побічні реакції переважно залежать від дози та індивідуального сприйняття. Якщо необхідно застосовувати препарат дітям більше трьох діб або якщо симптоми погіршуються, необхідно проконсультуватися з лікарем. Небажані ефекти можна мінімізувати, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду, необхідного для полегшення симптомів. Виробник – «Берлін Хемі АГ», «Лабораторіос Алкала Фарма, С.Л.» Представництво «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ». Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, 7-й поверх. Тел.: +38 (044) 494-33-85, факс: +38 (044) 494-33-89. UA_IME-21_2021_V1_print. Останнє оновлення 16.12.2021.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я