

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 17, № 2, 2022

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС

95264

www.mif-ua.com

ZASLAVSKY
Publishing house

Том 17, № 2, 2022

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



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, № 2, 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



Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 17, № 2, 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

Купрінченко Н.В.

Адреси для звертань

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

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

reclama@mif-ua.com
office.zaslavsky@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 21.06.2022 р., протокол № 13

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. 7,67
Зам. 2022-ч-120. Тираж 12 000 пр.

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

Видавець Заславський О.Ю.
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
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)
Больбот Ю.К. (Дніпро)
Волосовець О.П. — заступник головного
редактора (Київ)
Гнатейко О.З. (Львів)
Дегтяр В.А. (Дніпро)
Іванов Д.Д. (Київ)
Карімджанов І.А. (Узбекистан)
Крамарьов С.О. (Київ)
Кривопустов С.П. (Київ)
Крючко Т.О. (Полтава)
Леженко Г.О. (Запоріжжя)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя)
Омельченко Л.І. (Київ)
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, № 2, 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 21/06/2022, Protocol № 13

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 7.67.

Order 2022-ch-120. 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

Contents

Клінічна педіатрія

Clinical Pediatrics

<i>Няньковський С.Л., Пишник А.І.</i> Якість життя дітей дошкільного віку з порушеннями психомоторного розвитку та їхніх родин. Доступність медичної допомоги та якість її надання цій категорії пацієнтів 6	<i>S.L. Niankovskyy, A.I. Pushnyk</i> Quality of life of preschool children with psychomotor development disorders and their families. Availability of medical care and quality of its provision for this category of patients... 6
<i>Karimdzhanov I.A., Zakirova U.I., Yusupova G.A., Karimova U.N.</i> Роль асоціації поліморфізму гена ADRB2 з терапевтичною відповіддю на β 2-агоністи в дітей із повторною бронхіальною обструкцією 19	<i>I.A. Karimdzhanov, U.I. Zakirova, G.A. Yusupova, U.N. Karimova</i> The role of association of ADRB2 gene polymorphism with therapeutic response to β 2-agonists in children with recurrent bronchial obstruction 19
<i>Коваленко Д.А.</i> Негативні наслідки впливу вторинного тютюнового диму на здоров'я дітей перших п'яти років життя 25	<i>D.A. Kovalenko</i> Health effects of secondhand smoke on children under 5 years of life 25
<i>Мозирська О.В.</i> Ефективність алерген-специфічної імунотерапії у дітей з atopічним дерматитом, сенсibilізованих до кліщів домашнього пилу 32	<i>O.V. Mozyrska</i> Efficacy of allergen-specific immunotherapy in children with atopic dermatitis sensitized to house dust mites 32
<i>Кривопустова М.В.</i> Оцінка якості життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою і сенсibilізацією до алергенів котів... 38	<i>M.V. Kryvopustova</i> Assessment of the quality of life of school-age children with asthma and sensitization to cat allergens 38

Бен Отмен М., Нечитайло Ю.М. Діагностична цінність функціональних проб у визначенні стану кардіореспіраторної системи 42
--

M. Ben Otmen, Yu.M. Nechytailo Diagnostic value of functional tests in determining the condition of the cardiorespiratory system 42

На допомогу педіатру

To Help the Pediatrician

Статкевич О.Л., Святенко Т.В. Мастоцитоз. Загальні поняття, погляд на ведення хворих, приклади клінічного перебігу захворювання 46
--

O.L. Statkevych, T.V. Sviatenko Mastocytosis. General concepts, view on patient management, examples of clinical course of the disease 46

Огляд літератури

Review of Literature

Марушко Ю.В., Абатуров О.Є., Бекетова Г.В., Березенко В.С., Починок Т.В., Чуриліна А.В. Нові погляди на діагностику та лікування бронхіальної астми у дітей..... 54
--

Yu.V. Marushko, O.E. Abatur,ov, G.V. Beketova, V.S. Berezenko, T.V. Pochynok, A.V. Churylina New views on the diagnosis and treatment of asthma in children..... 54
--

Теоретична медицина

Theoretical Medicine

Абатуров О.Є., Бабич В.Л. Механізми дії цитоплазматичних мікроРНК. Частина 1. Механізми взаємодії молекул мікроРНК і мРНК. Вплив мікроРНК на трансляцію 61

A.E. Abatur,ov, V.L. Babych Mechanisms of action of cytoplasmic microRNAs. Part 1. Mechanisms of interaction of microRNA and mRNA molecules. Influence of microRNAs on translation..... 61

Якість життя дітей дошкільного віку з порушеннями психомоторного розвитку та їхніх родин. Доступність медичної допомоги та якість її надання цій категорії пацієнтів

Резюме. *Актуальність.* У дітей із неврологічними проблемами поліпшення якості життя дитини та її родини має особливе значення. *Мета дослідження:* оцінити якість життя дітей із порушеннями психомоторного розвитку та їхніх родин, вплив на родину наявних у дітей психомоторних порушень, а також доступність медичної допомоги та задоволення якістю її надання цій категорії пацієнтів; виявити зв'язок між об'єктивними показниками якості життя дітей та їх родин і наявними в них порушеннями психомоторного розвитку. *Матеріали та методи.* Проаналізовані результати анкетування батьків 45 дітей дошкільного віку (3–7 років) із порушеннями психомоторного розвитку. *Результати.* Пряма вірогідна кореляція різної сили спостерігалася між показниками хлопчиків та їхніх родин із наявною в дітей неврологічною патологією. Кореляція між показниками дівчаток, їхніх родин та неврологічними розладами здебільшого була невірогідною. Середні показники хлопчиків та їхніх родин були вірогідно вищими за значення у дівчаток у деяких рубриках усіх використаних анкет. Показники дітей із затримкою психомовленнєвого розвитку (ЗПМР) та їхніх родин здебільшого вірогідно перевищували значення у дітей з іншими нозологіями. Зворотну вірогідну кореляцію різної сили верифіковано між показниками у рубриці The Parent HRQL Summary Score опитувальника PedsQL™ 2.0 Family impact module, загальними показниками (Total score) опитувальника PedsQL™ Healthcare Satisfaction Generic Module, показниками Psychosocial Health Summary та загальними показниками опитувальника PedsQL™ 4.0 Generic Score Scales у хлопчиків із ЗПМР та всіх обстежених хлопчиків, а також їхніх родин і неврологічними порушеннями у дітей. Між показниками хлопчиків із синдромом дефіциту уваги і гіперактивності та їх неврологічними проблемами не виявлено кореляції. *Висновки.* Установлено наявність прямої та зворотної вірогідної кореляції різної сили між середніми показниками обстежених хлопчиків із порушеннями психомоторного розвитку, хлопчиків із ЗПМР, а також їхніх родин та наявною в дітей неврологічною патологією. Кореляція між показниками дівчаток та їхніх родин і неврологічними розладами дітей у більшості рубрик невірогідна. Необхідне проведення досліджень із більшим числом учасників.

Ключові слова: діти дошкільного віку; якість життя, пов'язана зі станом здоров'я; розлади аутистичного спектра; затримка психомовленнєвого розвитку

Вступ

Якість життя (ЯЖ) — складне та широке поняття, що досі не має єдиного стійкого визначення через величезну вагу суб'єктивних чинників при його означенні [1]. Під ЯЖ, на думку дослідників, слід розуміти сукупність таких ознак: особистісний розвиток, між-

особистісні стосунки, самовизначення, емоційне, фізичне та матеріальне благополуччя [1]. Якість життя, пов'язана зі здоров'ям (health-related quality of life — HRQOL), розглядає вплив основного захворювання та його лікування на життя пацієнта, включаючи фізичні, психічні та соціальні аспекти [2]. HRQOL виступає ва-

гомою підставою для прийняття того чи іншого рішення щодо тактики лікування [2] і є вірогідно вищою при достатньому рівні фізичної активності [3]. У дітей із неврологічними проблемами тактика лікування, спрямована не лише на полегшення стану дитини, контроль клінічної симптоматики, а й на покращення якості її життя, має особливе значення [4, 5].

Частка дітей із неврологічними порушеннями в загальній популяції становить 6–9 % [6]. Батьки цієї категорії дітей більш схильні до психологічних проблем, їх часто переслідують відчуття невдачі, безпомічності та провини, у них високий рівень стресу, розлади соматичного здоров'я. Стосунки в родині після народження дітей із порушеннями психомоторного розвитку здебільшого різко погіршуються [1, 6–8]. ЯЖ здорових братів та сестер дітей із неврологічною патологією часто також суттєво страждає [9]. Значення для ЯЖ мають також місце проживання родини та етнічна приналежність [10]. Великою проблемою для таких сімей у цей час стає брак або відсутність підтримки з боку соціальних служб, втрата роботи [1, 11, 12].

За даними досліджень, показники якості життя батьків неврологічно здорових дітей були вірогідно вищими, ніж у батьків дітей із порушеннями психомоторного розвитку. Також показники ЯЖ сімей дітей із неврологічними проблемами мали залежність від статі (у батьків були вірогідно вищими, ніж у матерів) та рівня освіти (вищий рівень освіти асоціювався з вірогідно вищими показниками ЯЖ), працевлаштування та сімейного доходу [1, 11], а також від стратегії подолання труднощів, застосованої в них [11, 13–15]. Терапевтичні втручання із залученням доглядальників мають виражений сприятливий вплив на їхню ЯЖ [16–18].

Здатність родини адаптуватися в цих умовах є невід'ємною передумовою забезпечення інтеграції дитини з неврологічними порушеннями в суспільство, її емоційного та виконавчого функціонування [6, 19].

Серед соматичних проблем зі здоров'ям у дітей із неврологічною патологією найчастіше виявлялися: надмірна маса тіла та ожиріння, проблеми із зором, порушення нутритивного статусу, нетримання сечі та калу [20], які сприяють зниженню якості життя дітей та їхніх батьків, ускладнюють перебіг основного захворювання та реабілітаційні заходи [21].

Розлади аутистичного спектра (РАС) — група неврологічних розладів із труднощами в соціальних взаєминах, порушенням комунікативних навичок, повторюваною та стереотипною поведінкою, а також значним впливом на життя дитини та її родини. Нозологія проявляється високим рівнем стресу батьків та незадоволеності соціальними та медичними послугами, які надаються їхнім дітям, поєднується із порушеннями соціально-економічного статусу, підвищеним ризиком втрати ними роботи [22–28].

Рівень стресу в батьків дітей із РАС обернено пропорційний віку дітей [29]. У сім'ях частим явищем є порушення емоційного контакту з дитиною, дистанціювання від неї [30]. Не менш поширеними є відчуття горя, тривожності та депресії. Матері цієї категорії дітей були більш схильними до тривожних та депре-

сивних розладів, частіше відзначали зниження психологічного комфорту; разом із тим у батьків спостерігалось підвищення артеріального тиску та варіабельності серцевого ритму [31–33].

Dawn Adams et al. у своїй роботі доводять наявність зворотної залежності між вираженістю тривожної симптоматики в дітей із РАС та ЯЖ дітей та їхніх родин [34].

У матерів-одиначок виникали додаткові труднощі з пошуком роботи із гнучким графіком [35]. В іншому дослідженні вірогідної різниці між рівнем стресу в батьків та матерів не було виявлено [36]. Якість життя матерів дітей із РАС, на відміну від батьків, вірогідно частіше погіршувалася через наявні в дітей із РАС порушення соціальних функцій [28]. Для родин дітей із неврологічною патологією, зокрема з РАС, найтяжчим вважається перший рік від моменту встановлення дітям діагнозу [37]. Ознаки посттравматичного стресового розладу спостерігаються у 20 % батьків після встановлення в їхніх дітей діагнозу РАС [38]. Причиною цього є труднощі, що виникають у стосунках між дітьми та їх батьками. Величезним викликом для батьків є потреба постійного поєднання піклування про дитину та щоденної діяльності [39].

Для батьків дітей із РАС першочергове значення має здатність їхніх дітей до самообслуговування, незалежність у побуті, сприйняття з боку суспільства, можливість бути почутими та знайти розуміння в медпрацівників і співробітників соціальних служб. Наявність цих передумов сприяє зменшенню розчарування та відчаю, які домінують серед емоцій у батьків дітей із РАС [31, 40–42]. Негативний вплив на якість життя дітей із РАС та їхніх батьків мають соматичні та стоматологічні проблеми, супутні психіатричні розлади [43–46], знижені навички самообслуговування [47–49]. Виявлено негативний вплив на ЯЖ дітей із РАС порушень великої моторики [50], втрати функцій та поведінкових проблем [51] та сприятливий вплив терапевтичних втручань, пов'язаних із фізичною активністю [52].

Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) належить до порушень психомоторного розвитку дитячого віку, частота якого значно зросла останніми роками. СДУГ є одним із важливих чинників, здатних вплинути на успіхи дитини в житті та навчанні, її моральне та фізичне благополуччя, здатність зав'язувати соціальні контакти [53, 54]. Характеризується проявами неувважності, надмірної активності та імпульсивності, які не відповідають рівню розвитку дитини [55]. Діти зі СДУГ та їхні родини мали вірогідно нижчі значення показників якості життя порівняно із здоровими однолітками та їх родинami [56]. Вплив СДУГ на ЯЖ дітей часто є порівнянним із впливом на неї бронхіальної астми чи цукрового діабету у відповідній категорії пацієнтів [57]. Найбільше страждали психосоціальні аспекти якості життя дітей зі СДУГ, негативний вплив на фізичні аспекти був значно менший [58].

Прямий вплив на показники ЯЖ цієї категорії пацієнтів мають розлади сну [59, 60] та порушення виконавчого функціонування [61]. В іншому дослідженні в батьків дітей зі СДУГ спостерігалися середні показники якості життя, а більшість опитаних сімей були

неблагополучними [62]. У таких сім'ях переважала замкнута поведінка в обох батьків, що призводило до стрімкого погіршення психологічного клімату в родині, високого рівня стресу [23, 63, 64].

Депресивні розлади в осіб, що доглядають цю групу дітей, корелюють із погіршенням у них клініки основного захворювання [65]. У батьків дітей зі СДУГ спостерігалися вірогідно вищі рівні стресу, тривожності та депресивних розладів, ніж у групі батьків дітей із РАС [66]. Дослідження підтверджують наявність вірогідно вищого рівня стигматизації осіб жіночої статі, які доглядали дівчаток зі СДУГ, порівняно з особами чоловічої статі, які доглядали хлопчиків зі СДУГ. Вищий рівень стигматизації частіше зустрічався в дітей із вираженою клінікою СДУГ, негативним ставленням з боку їх доглядальників до самого захворювання та його лікування, а також з вищим освітнім рівнем цих осіб [67]. Інші дослідження також підтверджують наявність більшого навантаження, що лягає на плечі матерів дітей зі СДУГ [68, 69]. Велике значення має корекція депресивної симптоматики [70].

Серед дитячої популяції зростає частка дітей із затримкою психомовленнєвого розвитку (ЗПМР) [71]. Родини дітей із ЗПМР стикаються з тими ж проблемами, що й родини дітей із РАС та СДУГ, зокрема, при наявності значного інтелектуального дефіциту [72, 73]. Домінуюча позиція тут належить стресовим явищам у стосунках між батьками й дітьми, обумовленим розчаруванням та труднощами в комунікації між ними, які опосередковують підвищення частоти несприятливих поведінкових реакцій у дітей із затримкою психомовленнєвого розвитку [74]. Ця категорія дітей вразлива до впливу негативних наслідків на стан здоров'я та несприятливих соціально-економічних чинників [75, 76].

В основі розвитку мінімальної мозкової дисфункції (ММД) лежать як генетична схильність, так і органічне ураження ЦНС в ранньому віці. Вона включає поведінкові розлади, розгальмованість, підвищену збудливість, проблеми із самоконтролем, некерованість та агресивність, що негативно впливають на ЯЖ дітей з цією нозологією та їх батьків [77].

Значною проблемою залишається доступність медичних послуг для дітей із порушеннями психомоторного розвитку та їх родин. Підвищення їхньої якості сприятиме економії ресурсів, більшій продуктивності, інклюзивності та економічній доцільності [78, 79].

Для багатьох країн, що розвиваються, є характерними зменшення кількості медичних закладів та поганий стан транспортної інфраструктури, що створює додаткові бар'єри при зверненні за медичною допомогою батьків дітей із неврологічною патологією [80]. Схожу ситуацію можемо спостерігати і в нашій країні, зокрема поза межами великих міст та у віддаленій сільській місцевості [81]. Важливими факторами є відстань до лікувальної установи, якість надання медичних послуг, захист особистих даних, навички міжособистісного спілкування медпрацівників [73, 82].

Висока частота коморбідних нозологій у дітей із порушеннями психомоторного розвитку спричиняє вірогідно вищу частоту звернень до медичних уста-

нов та госпіталізацій до стаціонару [83, 84]. Ситуацію ускладнює висока вартість терапевтичних та корекційних заходів, економічний тягар яких відчутний навіть для економік розвинутих країн і в майбутньому лише збільшуватиметься [85, 86]. Якнайшвидша діагностика у дитини порушень психомоторного розвитку, впровадження ефективних терапевтичних стратегій консультування родин, адекватна соціальна підтримка з боку держави дозволять покращити якість життя цієї категорії дітей та їхніх батьків [87].

Мета дослідження: оцінити якість життя дітей із порушеннями психомоторного розвитку та їхніх родин, вплив на родину наявних у дітей психомоторних порушень, а також доступність медичної допомоги та задоволення якістю її надання цій категорії пацієнтів; виявити зв'язок між обрахованими показниками якості життя дітей та їх родин і наявними у них порушеннями психомоторного розвитку.

Матеріали та методи

Проаналізовані результати анкетування батьків 45 дітей дошкільного віку (3–7 років) — пацієнтів неврологічного відділення КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова» та вихованців навчально-розвивального Монтесорі-центру «Сонячний промінчик». Анкетування батьків проводили за допомогою опитувальників PedsQL™ 2.0 Family Impact Module (включає такі блоки запитань: «Фізичне функціонування», «Емоційне функціонування», «Соціальне функціонування», «Розумове функціонування», «Спілкування», «Занепокоєння», «Повсякденна діяльність», «Відносини у родині», «Підсумковий бал якості життя батьків, пов'язаний із станом здоров'я» (The Parent HRQL Summary Score — включає суму балів із блоків «Фізичне функціонування», «Емоційне функціонування», «Соціальне функціонування» та «Розумове функціонування», поділену на кількість відповідей на запитання в цих блоках), «Підсумковий бал функціонування родини» (The Family Functioning Summary Score — включає суму балів із блоків «Повсякденна діяльність» та «Відносини у родині»), а також «Загальний бал»), PedsQL™ 4.0 Generic Score Scales (Parent Report for Toddlers (ages 2–4) та Parent Report for Young Children (ages 5–7)), що складаються з таких блоків запитань: «Фізичне функціонування», «Емоційне функціонування», «Соціальне функціонування», «Функціонування у школі/дитячому садку», «Підсумковий бал психосоціального здоров'я» (Psychosocial Health Summary Score — є сумою балів у рубриках «Емоційне функціонування», «Соціальне функціонування» та «Функціонування в школі/дитячому садку», розділену на кількість відповідей на запитання у цих рубриках), «Підсумковий бал фізичного здоров'я» (Physical Health Summary Score — дорівнює «Фізичному функціонуванню»), «Загальний бал», PedsQL™ Healthcare Satisfaction Generic Module (містить рубрики «Обізнаність», «Залучення сім'ї», «Комунікація», «Технічні навички», «Емоційні потреби», «Загальне задоволення», «Загальний бал»), наданих безкоштовно на підставі користувацької угоди французькою неприбутковою організацією Марі

Research Trust (автор та укладач опитувальників — доктор Джеймс Варні (Dr. James W. Varni)) та перекладених українською мовою. Після конвертації пунктів в опитувальниках за 100-бальною шкалою відбувалося визначення середніх значень за кожним блоком опитувальників. Статистична обробка включала розрахунки із використанням кореляційного та параметричного аналізу. Кореляційний аналіз включав визначення коефіцієнта рангової кореляції Спірмена з визначенням сили й напрямку кореляції для виявлення зв'язку між середніми значеннями показників якості життя дітей за бальною шкалою та наявними у них порушеннями психомоторного розвитку. Вірогідність коефіцієнта рангової кореляції оцінювалася за допомогою розрахунку середньої похибки рангового коефіцієнта кореляції та визначенням критерію вірогідності (t-критерій Стюдента). Для обчислень проведено рангування ряду отриманих середніх значень в порядку зростання. Обстежені діти були ранговані за наявною в них неврологічною патологією, згодом визначалися відхилення значень рядів та сума їх відхилень, піднесених до квадрата. Отримані значення застосовувалися для визначення рангового коефіцієнта кореляції, його середньої похибки та критерію вірогідності (t-критерію Стюдента) з врахуванням числа ступенів свободи варіаційних рядів для порівнюваних груп дітей у кожному блоці запитань, а також статі дітей. Також визначалася вірогідність різниці між середніми значеннями конвертованих за 100-бальною шкалою показників кожного блоку запитань в опитувальниках з урахуванням статі дітей шляхом критерію вірогідності (t-критерію Стюдента) з врахуванням числа ступенів свободи варіаційних рядів для порівнюваних груп дітей. Середні величини подані у вигляді ($M \pm m$), де M — середнє значення показника, m — стандартна похибка середнього; n — обсяг аналізованої групи. Для статистичної обробки використана комп'ютерна програма «Біостат». Відмінності між групами пацієнтів вважалися вірогідними при $p < 0,05$. Дослідження було виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження було затверджено Комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького. На проведення дослідження було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати

Анкетування батьків проводили за допомогою опитувальників PedsQL™ 2.0 Family Impact Module, PedsQL™ 4.0 Generic Score Scales (Parent Report for Toddlers (ages 2–4) та Parent Report for Young Children (ages 5–7)) та PedsQL™ Healthcare Satisfaction Generic Module. До обстежуваної групи входили 45 дітей дошкільного віку (3–7 років, середній вік — $4,2 \pm 0,2$ року) — пацієнтів неврологічного відділення КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова» та вихованців навчально-розвивального Монтессорі-центру «Сонячний промінчик» (із них 32 хлопчики (71,1 %), середній вік — $3,9 \pm 0,2$ року, та 13 дівчаток (28,9 %), середній вік — $4,8 \pm 0,3$ року (рис. 1)) із порушеннями

психомоторного розвитку (затримкою психомовленнєвого розвитку — 21 хлопчик (65,6 %) та 4 дівчинки (30,8 %) (рис. 2, 3); розладами аутистичного спектра — 5 хлопчиків (15,6 %) і 4 дівчинки (30,8 %) (рис. 2, 3); мінімальною мозковою дисфункцією — 3 хлопчики (9,4 %) та 1 дівчинка (7,6 %) (рис. 2, 3); синдромом дефіциту уваги з гіперактивністю — 3 хлопчики (9,4 %) і 4 дівчинки (30,8 %) (рис. 2, 3)). Щоденний догляд за

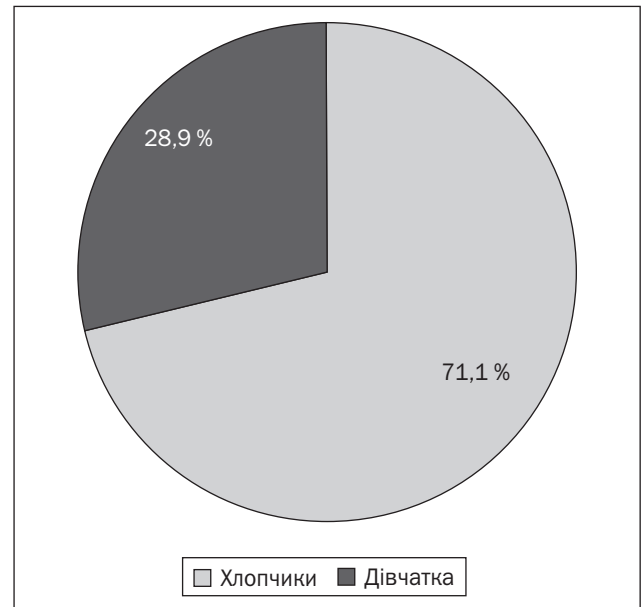


Рисунок 1. Розподіл за статтю дітей обстеженої групи, $n = 45$

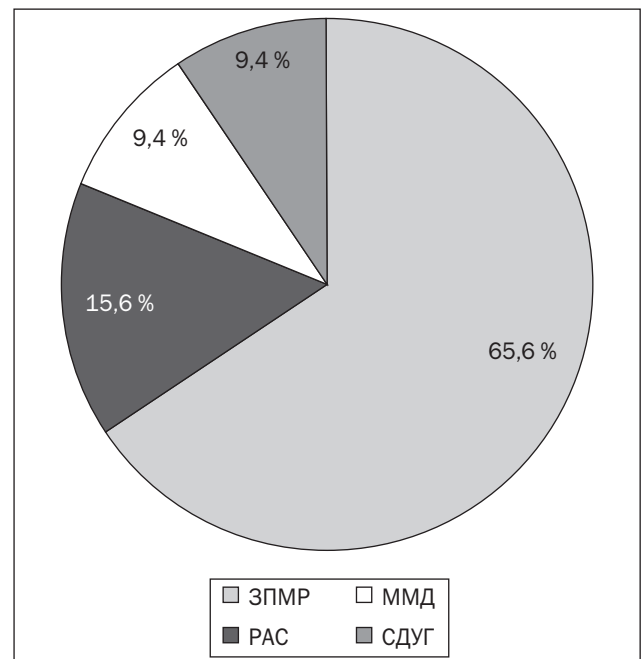


Рисунок 2. Нозологічна структура порушень психомоторного розвитку в обстежених хлопчиків, $n = 32$

Примітки: тут і в рис. 3: ЗПМР — затримка психомовленнєвого розвитку; РАС — розлади аутистичного спектра; ММД — мінімальна мозкова дисфункція; СДУГ — синдром дефіциту уваги з гіперактивністю.

практично всіма обстеженими дітьми із психомоторними порушеннями (за винятком однієї дитини) здійснювався переважно зусиллями їхніх матерів. Родини всіх обстежених дітей були повними, у всіх родин обидва батьки мали вищу освіту.

При визначенні кореляційного зв'язку між даними анкетування батьків і неврологічними порушеннями в дітей встановлено: наявність сильного прямого вірогідного зв'язку між середніми показниками батьків хлопчиків із ЗПМР та наявною в їхніх дітей неврологічною патологією у рубриці «Емоційне функціонування» опитувальника PedsQL™ 2.0 Family impact module ($p < 0,01$); у батьків хлопчиків із РАС у цій же рубриці даного опитувальника виявлено слабку пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків із ММД у цій же рубриці даного опитувальника — середньої сили зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків зі СДУГ цієї ж рубрики даного опитувальника — кореляція відсутня; між бальними оцінками батьків усіх обстежених хлопчиків у рубриці «Емоційне функціонування» даного опитувальника та неврологічними проблемами у їхніх дітей — сильну пряму вірогідну кореляцію ($p < 0,01$); у батьків дівчаток із ЗПМР та СДУГ у рубриці «Емоційне функціонування» даного опитувальника — середньої сили зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків дівчаток із РАС у цій же рубриці — середньої сили пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); серед обстежених дітей лише в однієї дівчинки було діагностовано ММД; між бальними оцінками батьків усіх обстежених дівчаток у рубриці «Емоційне функціонування» даного опитувальника та психомоторними розладами у дітей — пряму середньої сили невірогідну кореляцію ($p > 0,05$).

У рубриці «Фізичне функціонування» у батьків хлопчиків із ЗПМР та РАС верифіковано слабку пряму невірогідну кореляцію з присутньою в дітей не-

врологічною патологією ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків із ММД — зворотну слабку невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків зі СДУГ кореляція була відсутньою; між бальними оцінками батьків всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці та неврологічними проблемами у дітей — середньої сили пряма вірогідна кореляція ($p < 0,01$); у батьків дівчаток із ЗПМР у цій рубриці — слабка зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків дівчаток із РАС — середньої сили пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків дівчаток із СДУГ — середньої сили зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків всіх обстежених дівчаток у цій рубриці та наявною в дітей неврологічною патологією встановлена середньої сили пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$).

У рубриці «Соціальне функціонування» у батьків хлопчиків із ЗПМР кореляційний зв'язок з неврологічними проблемами їхніх дітей був слабким прямим невірогідним ($p > 0,05$); аналогічна ситуація спостерігалася і у хлопчиків із РАС ($p > 0,05$); у хлопчиків із ММД — зв'язок слабкий зворотний невірогідний ($p > 0,05$); у хлопчиків зі СДУГ — відсутній; у всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці — середньої сили прямий невірогідний зв'язок ($p > 0,05$); у дівчаток із ЗПМР та РАС у даній рубриці — середньої сили прямий невірогідний ($p > 0,05$); у дівчаток зі СДУГ — сильний зворотний невірогідний ($p > 0,05$); у всіх обстежених дівчаток в цій рубриці — середньої сили прямий вірогідний ($p < 0,05$).

У батьків хлопчиків із ЗПМР та РАС у рубриці «Розумове функціонування» виявлялася середньої сили пряма невірогідна кореляція з психомоторними порушеннями в дітей ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків із ММД — середня зворотна невірогідна ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків зі СДУГ — відсутня; у батьків всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці — середньої сили пряма вірогідна кореляція ($p < 0,05$). У батьків дівчаток із ЗПМР у даній рубриці — сильна пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків дівчаток із РАС та у батьків всіх обстежених дівчаток у цій рубриці — середньої сили пряма невірогідна кореляція з неврологічною патологією у їхніх дітей ($p > 0,05$); у батьків дівчаток зі СДУГ — середньої сили зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$).

У батьків хлопчиків із ЗПМР у рубриці «Спілкування» спостерігалася слабка пряма невірогідна кореляція з наявною в дітей неврологічною патологією ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків із РАС та ММД — пряма середньої сили невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків зі СДУГ — кореляція відсутня; у батьків всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці — середньої сили пряма вірогідна кореляція ($p < 0,01$). У батьків дівчаток із ЗПМР та СДУГ у даній рубриці — середньої сили зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків дівчаток з РАС — слабка пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків всіх обстежених дівчаток у цій рубриці — сильна пряма вірогідна кореляція ($p < 0,01$).

У батьків хлопчиків із ЗПМР у рубриці «Занепокоєння» верифіковано середньої сили пряму вірогідну кореляцію з психомоторними порушеннями у дітей ($p < 0,05$); у батьків хлопчиків з РАС — середньої сили

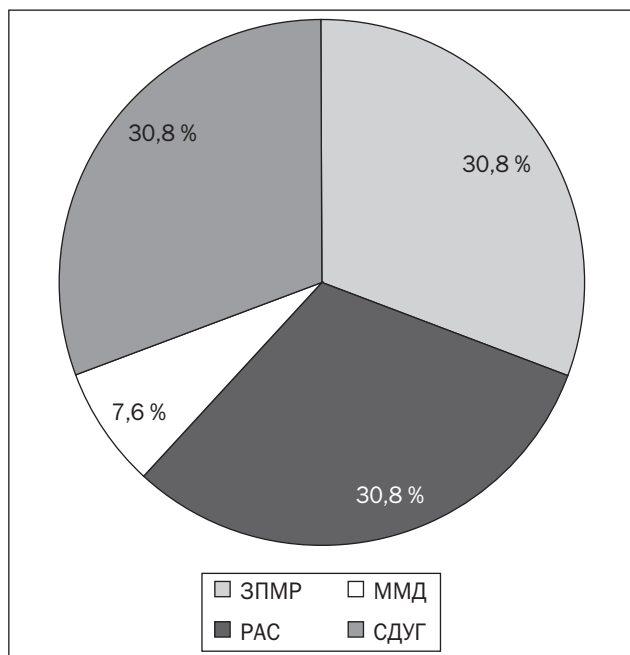


Рисунок 3. Нозологічна структура порушень психомоторного розвитку в обстежених дівчаток, $n = 13$

пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків із ММД — слабку зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків зі СДУГ кореляція відсутня; у батьків всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці — сильна пряма вірогідна кореляція ($p < 0,01$). У батьків дівчаток із ЗПМР та СДУГ у цій же рубриці — середньої сили зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків дівчаток із РАС — середньої сили пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків всіх обстежених дівчаток у цій рубриці — середньої сили пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$).

У батьків хлопчиків із ЗПМР у рубриці «Повсякденна діяльність» виявлено середньої сили пряму невірогідну кореляцію з неврологічною патологією у дітей ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків із РАС — сильну пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків із ММД — слабку зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків зі СДУГ кореляція відсутня; у всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці виявлено сильну пряму вірогідну кореляцію ($p < 0,01$). У батьків дівчаток із ЗПМР та СДУГ у цій же рубриці — середньої сили зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків дівчаток із РАС — слабку пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків всіх обстежених дівчаток у цій рубриці — сильну пряму вірогідну кореляцію ($p < 0,01$).

У батьків хлопчиків із ЗПМР та РАС у рубриці «Відносини в родині» верифіковано слабку пряму невірогідну кореляцію з неврологічними порушеннями ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків із ММД — слабку зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків зі СДУГ кореляція відсутня; у батьків всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці виявлено середню пряму вірогідну кореляцію ($p < 0,01$). У батьків дівчаток із ЗПМР та СДУГ у цій же рубриці встановлено середньої сили зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків дівчаток з РАС — сильну пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків всіх обстежених дівчаток у цій рубриці — слабку зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$).

У батьків хлопчиків із ЗПМР у рубриці «Підсумковий бал якості життя батьків, пов'язаний із станом здоров'я» (The Parent HRQL Summary Score) виявлено сильну зворотну вірогідну кореляцію з психомоторними порушеннями ($p < 0,01$); у батьків хлопчиків із РАС — слабку пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків із ММД — сильну пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків зі СДУГ кореляція відсутня; у батьків всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці встановлено середньої сили зворотну вірогідну кореляцію ($p < 0,01$). У батьків дівчаток із ЗПМР та СДУГ у цій же рубриці — середньої сили зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків дівчаток із РАС — середньої сили пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків всіх обстежених дівчаток у цій рубриці — середньої сили зворотну невірогідну ($p > 0,05$).

У батьків хлопчиків із ЗПМР та ММД у рубриці «Підсумковий бал функціонування родини» (The Family Functioning Summary Score) спостерігається слабка зворотна невірогідна кореляція з неврологічними пору-

шеннями ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків із РАС — слабка пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків дітей зі СДУГ кореляція відсутня; у батьків всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці — слабка пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$). У батьків дівчаток із ЗПМР та РАС у цій же рубриці — середньої сили пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків дівчаток зі СДУГ — середньої сили зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків всіх обстежених дівчаток у цій рубриці — слабка зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$).

У батьків хлопчиків із ЗПМР і ММД у рубриці «Загальний бал» (Total score) верифіковано зворотну слабку невірогідну кореляцію з неврологічною патологією ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків з РАС — сильну пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків зі СДУГ кореляція була відсутня; у батьків всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці встановлено слабку пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$). У батьків дівчаток із ЗПМР і СДУГ у цій же рубриці Total score — середньої сили зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків дівчаток із РАС — середньої сили пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків всіх обстежених дівчаток у цій рубриці — середню зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$).

У батьків хлопчиків із ЗПМР і РАС у рубриці «Обізнаність» опитувальника PedsQL™ Healthcare Satisfaction Generic Module виявлено середню пряму вірогідну кореляцію із психомоторними порушеннями в дітей ($p < 0,05$); у батьків хлопчиків з ММД — слабку зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків зі СДУГ кореляція була відсутня; у батьків всіх обстежених хлопчиків у цій же рубриці — середньої сили пряму вірогідну кореляцію ($p < 0,01$). У батьків дівчаток із ЗПМР і СДУГ у рубриці «Обізнаність» — середньої сили зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків дівчаток із РАС — середньої сили пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків всіх обстежених дівчаток у цій рубриці — середньої сили пряму вірогідну кореляцію ($p < 0,05$).

У батьків хлопчиків із ЗПМР у рубриці «Залучення сім'ї» спостерігається середньої сили пряма невірогідна кореляція з наявною неврологічною патологією ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків із РАС — слабка пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків з ММД — слабка зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків зі СДУГ кореляція була відсутня; у батьків всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці — сильна пряма вірогідна кореляція ($p < 0,01$). У батьків дівчаток із ЗПМР в рубриці «Залучення сім'ї» — середньої сили зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків дівчаток із РАС — сильна пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків дівчаток зі СДУГ — сильна зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків всіх обстежених дівчаток у цій рубриці — середньої сили пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$).

У батьків хлопчиків із ЗПМР у рубриці «Комунікація» виявлено середньої сили пряму невірогідну кореляцію з неврологічними проблемами ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків із РАС — сильну пряму невірогідну

кореляцію ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків із ММД — слабку зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків зі СДУГ кореляція відсутня; у батьків всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці — середньої сили пряма вірогідна кореляція ($p < 0,01$). У батьків дівчаток із ЗПМР в рубриці «Комунікація» — слабка пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків дівчаток із РАС — середня пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків дівчаток зі СДУГ — середня зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків всіх обстежених дівчаток у цій рубриці — середньої сили пряма вірогідна кореляція ($p < 0,05$).

У батьків хлопчиків із ЗПМР у рубриці «Технічні навички» верифіковано середньої сили пряму вірогідну кореляцію з психомоторними порушеннями ($p < 0,01$); у батьків хлопчиків із РАС — сильну пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків із ММД — слабку зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків зі СДУГ кореляція відсутня; у батьків всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці — сильна пряма вірогідна кореляція ($p < 0,01$). У батьків дівчаток із ЗПМР у рубриці «Технічні навички» — середньої сили зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків дівчаток із РАС — сильна пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків дівчаток зі СДУГ кореляція була відсутня; у батьків всіх обстежених дівчаток у цій рубриці — середньої сили пряма вірогідна кореляція ($p < 0,05$).

У батьків хлопчиків із ЗПМР у рубриці «Емоційні потреби» спостерігається сильна пряма вірогідна кореляція з наявними неврологічними порушеннями ($p < 0,01$); у батьків хлопчиків із РАС — сильна пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків із ММД — слабка зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків зі СДУГ кореляція відсутня; у батьків всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці — сильна пряма вірогідна кореляція ($p < 0,01$). У батьків дівчаток із ЗПМР та СДУГ цієї ж рубрики — середня зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків дівчаток із РАС — середньої сили пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків всіх обстежених дівчаток у цій рубриці — середньої сили пряма вірогідна кореляція ($p < 0,05$).

У батьків хлопчиків із ЗПМР у рубриці «Загальне задоволення» виявлено сильну пряму вірогідну кореляцію з неврологічними проблемами ($p < 0,01$); у батьків хлопчиків із РАС — сильну пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків із ММД — слабку зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків зі СДУГ кореляція відсутня; у батьків всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці встановлено сильну пряму вірогідну кореляцію ($p < 0,01$). У батьків дівчаток із ЗПМР та СДУГ у цій рубриці — середньої сили зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків дівчаток з РАС — сильну пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у батьків всіх обстежених дівчаток у цій рубриці — середньої сили пряму вірогідну кореляцію ($p < 0,05$).

У батьків хлопчиків із ЗПМР у рубриці «Загальний бал» (Total score) спостерігається сильна зворотна ві-

рогідна кореляція з психомоторними порушеннями ($p < 0,01$); у батьків хлопчиків із РАС — середня зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків із ММД — слабка зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків хлопчиків зі СДУГ кореляція була відсутньою; у батьків всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці — середньої сили зворотна вірогідна кореляція ($p < 0,01$). В батьків дівчаток із ЗПМР та СДУГ у рубриці «Загальний бал» (Total score) — середньої сили зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків дівчаток із РАС — середньої сили пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у батьків всіх обстежених дівчаток у цій рубриці — слабка пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$).

У хлопчиків із ЗПМР у рубриці «Фізичне функціонування» опитувальника PedsQL™ 4.0 Generic Score Scales, а також у всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці верифіковано середньої сили пряму вірогідну кореляцію ($p < 0,01$); в хлопчиків із РАС — слабку пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у хлопчиків із ММД — слабку зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у хлопчиків зі СДУГ кореляції не виявлено. У дівчаток із ЗПМР та РАС у цій же рубриці, а також у всіх обстежених дівчаток у цій рубриці встановлено середню пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у дівчаток зі СДУГ — середньої сили зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$).

У хлопчиків із ЗПМР у рубриці «Емоційне функціонування» виявлено середню пряму вірогідну кореляцію ($p < 0,05$); у хлопчиків із РАС — середньої сили пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у хлопчиків із ММД — слабку зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у хлопчиків зі СДУГ кореляції не виявлено; у всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці — сильна пряма вірогідна кореляція ($p < 0,01$). У дівчаток із ЗПМР і СДУГ у рубриці «Емоційне функціонування» — середня зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у дівчаток із РАС — сильна пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у всіх обстежених дівчаток у цій рубриці — середньої сили пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$).

У хлопчиків із ЗПМР у рубриці «Соціальне функціонування» спостерігається середньої сили пряма вірогідна кореляція ($p < 0,05$); у хлопчиків з РАС — слабка пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у хлопчиків із ММД — слабка зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у хлопчиків зі СДУГ кореляції не виявлено; у всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці — сильна пряма вірогідна кореляція ($p < 0,01$). В дівчаток із ЗПМР та СДУГ в рубриці «Соціальне функціонування» — середня зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у дівчаток із РАС — середня пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); в усіх обстежених дівчаток у цій рубриці — слабка пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$).

У хлопчиків із ЗПМР в рубриці «Функціонування у школі/дитячому садку» верифікується сильна пряма вірогідна кореляція ($p < 0,01$); у хлопчиків з РАС — слабка пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у хлопчиків із ММД — слабка зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у хлопчиків зі СДУГ кореляція була відсутньою; в усіх обстежених хлопчиків у цій рубри-

ці — сильна пряма вірогідна кореляція ($p < 0,01$). У дівчаток із ЗПМР у рубриці «Функціонування у школі/дитячому садку» — слабка пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у дівчаток із РАС — сильна пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у дівчаток зі СДУГ — слабка зворотна невірогідна кореляція ($p > 0,05$); в усіх обстежених дівчаток у даній рубриці — сильна пряма вірогідна кореляція ($p < 0,01$).

У хлопчиків із ЗПМР у рубриці «Підсумковий бал психосоціального здоров'я» (Psychosocial Health Summary) виявлено середньої сили зворотну вірогідну кореляцію ($p < 0,01$); в хлопчиків із РАС — слабку пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); в хлопчиків з ММД — слабку зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); в хлопчиків зі СДУГ кореляції не виявлено; в усіх обстежених хлопчиків в даній рубриці встановлено середню зворотну вірогідну кореляцію ($p < 0,01$). У дівчаток із ЗПМР та СДУГ у рубриці «Підсумковий бал психосоціального здоров'я» (Psychosocial Health Summary) — середньої сили зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); в дівчаток із РАС — середньої сили пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у всіх обстежених дівчаток в цій рубриці — середньої сили зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$).

У хлопчиків із ЗПМР у рубриці «Підсумковий бал фізичного здоров'я» (Physical Health Summary Score) спостерігається середня пряма вірогідна кореляція ($p < 0,05$); у хлопчиків з РАС — слабка пряма невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у хлопчиків з ММД — зворотна слабка невірогідна кореляція ($p > 0,05$); у хлопчиків зі СДУГ кореляція була відсутньою; у всіх обстежених хлопчиків у цій рубриці встановлено середньої сили пряму вірогідну кореляцію ($p < 0,01$). У дівчаток із ЗПМР та СДУГ у рубриці «Підсумковий бал фізичного здоров'я» (Physical Health Summary Score) виявлено середньої сили зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); в дівчаток з РАС — середньої сили пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у всіх обстежених дівчаток у цій рубриці — середньої сили пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$).

У хлопчиків із ЗПМР у рубриці «Загальний бал» (Total score) верифіковано сильну зворотну вірогідну кореляцію ($p < 0,01$); у хлопчиків із РАС та ММД — слабку зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у хлопчиків зі СДУГ кореляція була відсутньою; у всіх обстежених хлопчиків в цій рубриці встановлено середньої сили зворотну вірогідну кореляцію ($p < 0,01$). В дівчаток із ЗПМР та СДУГ у цій же рубриці — середньої сили зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у дівчаток із РАС — середньої сили пряму невірогідну кореляцію ($p > 0,05$); у всіх обстежених дівчаток у цій рубриці — середньої сили зворотну невірогідну кореляцію ($p > 0,05$).

За даними опитувальника PedsQL™ 2.0 Family impact module, у рубриці «Підсумковий бал якості життя батьків, пов'язаний із станом здоров'я» (The Parent HRQL Summary Score) спостерігалася вірогідна різниця між показниками в родинях хлопчиків та дівчаток (у сім'ях хлопчиків середні значення були вірогідно вищими, ніж у дівчаток) ($p < 0,01$).

За даними опитувальника PedsQL™ Healthcare Satisfaction Generic Module, у рубриці «Обізнаність» середні значення у родинях хлопчиків були вірогідно вищими, ніж у родинях дівчаток ($p < 0,01$). В рубриці «Загальний бал» (Total score) цього ж опитувальника середні значення у сімей хлопчиків були вірогідно вищими, ніж у сімей дівчаток ($p < 0,01$).

Між показниками родин хлопчиків із ЗПМР та ММД у рубриці «Емоційне функціонування» опитувальника PedsQL™ 2.0 Family impact module виявлено вірогідну різницю (у сім'ях хлопчиків з ММД показники вірогідно вищі) ($p < 0,05$). У рубриках «Емоційне функціонування», «Фізичне функціонування» та «Соціальне функціонування» цього ж опитувальника середні значення в родинях хлопчиків із ЗПМР були вірогідно вищими, ніж у сім'ях хлопчиків зі СДУГ ($p < 0,01$).

В рубриці «Розумове функціонування» середні значення у сім'ях дівчаток із ЗПМР були вірогідно вищими, ніж у батьків дівчаток із РАС ($p < 0,01$). У рубриці «Відносини в родині» показники родин хлопчиків зі СДУГ були вірогідно вищими, ніж у сімей дівчаток із цим же психомоторним порушенням ($p < 0,05$). У цій же рубриці середні показники сімей хлопчиків зі СДУГ вірогідно перевищували показники родин хлопчиків із ЗПМР ($p < 0,01$). У рубриці «Підсумковий бал функціонування родини» (The Family Functioning Summary Score) показники родин хлопчиків із ЗПМР були вірогідно вищими, ніж у сім'ях дівчаток ($p < 0,01$).

У рубриці «Залучення сім'ї» опитувальника Healthcare Satisfaction Generic Module показники родин дівчаток зі СДУГ вірогідно перевищували показники батьків хлопчиків ($p < 0,05$). В цій же рубриці показники родин хлопчиків із ЗПМР вірогідно перевищували показники сімей хлопчиків з ММД ($p < 0,05$). Показники родин хлопчиків із ЗПМР цієї ж рубрики були вірогідно вищими, ніж у сімей хлопчиків зі СДУГ ($p < 0,01$). В сім'ях хлопчиків із РАС у даній рубриці показники вірогідно вищі, ніж у родинях хлопчиків зі СДУГ ($p < 0,05$).

Родини дівчаток зі СДУГ у рубриці «Комунікація» мали вірогідно вищі показники, ніж родини хлопчиків з цією ж неврологічною проблемою ($p < 0,05$). В сім'ях хлопчиків із ЗПМР та РАС верифікувалися вірогідно вищі показники, ніж у сім'ях хлопчиків зі СДУГ в цій же рубриці ($p < 0,05$ та $p < 0,01$ відповідно).

В рубриці «Технічні навички» середні показники в родинях хлопчиків зі СДУГ вірогідно перевищували показники сімей дівчаток з цим же психомоторним порушенням ($p < 0,05$). У цій же рубриці сім'ї хлопчиків із ЗПМР за своїми показниками вірогідно переважають показники, отримані у родинях хлопчиків зі СДУГ ($p < 0,01$). В рубриці «Загальне задоволення» родини хлопчиків із ЗПМР вірогідно перевершують сім'ї своїх однолітків зі СДУГ за своїми бальними показниками ($p < 0,01$).

У рубриці «Емоційне функціонування» опитувальника PedsQL™ 4.0 Generic Score Scales середні показники хлопчиків із ММД були вірогідно вищими, ніж у хлопчиків із ЗПМР ($p < 0,05$). В рубриці «Соціальне функціонування» цього ж опитувальника при

порівнянні показників хлопчиків із ЗПМР, ММД та СДУГ виявлено, що показники хлопчиків з ММД вірогідно перевищували показники хлопчиків зі ЗПМР ($p < 0,01$), тоді як хлопчики із ЗПМР вірогідно переважали пацієнтів зі СДУГ ($p < 0,01$).

Середні показники хлопчиків з ММД в рубриці «Соціальне функціонування» вірогідно перевищували показники хлопчиків із РАС та СДУГ (відповідно $p < 0,05$, $p < 0,01$). Показники хлопчиків з ММД в рубриці «Функціонування у школі/дитсадку» вірогідно вищі, ніж показники хлопчиків із ЗПМР ($p < 0,01$). Показники хлопчиків із СДУГ цієї ж рубрики вірогідно перевищують показники хлопчиків із ЗПМР ($p < 0,05$).

В рубриці «Підсумковий бал психосоціального здоров'я» (Psychosocial Health Summary Score) відзначено вірогідне перевищення показників хлопчиків із ММД над пацієнтами із ЗПМР ($p < 0,05$).

Середні показники хлопчиків зі СДУГ в рубриці «Загальний бал» (Total score) опитувальника PedsQL™ 4.0 Generic Score Scales вірогідно перевищували показники хлопчиків із ЗПМР в даній рубриці ($p < 0,05$).

Середні показники хлопчиків зі СДУГ рубрики «Загальний бал» (Total score) опитувальника PedsQL™ 4.0 Generic Score Scales були вірогідно вищими за показники родин хлопчиків зі СДУГ у цій же рубриці опитувальника PedsQL™ Healthcare Satisfaction Generic Module ($p < 0,01$).

Середні показники сімей хлопчиків із ЗПМР рубрики «Загальний бал» (Total score) опитувальника PedsQL™ Healthcare Satisfaction Generic Module вірогідно перевищують показники родин дівчаток із цієї ж нозологією у даній рубриці ($p < 0,05$).

Показники всіх обстежених хлопчиків в рубриці «Загальний бал» (Total score) опитувальника PedsQL™ 4.0 Generic Score Scales вірогідно перевищували показники родин хлопчиків у цій же рубриці опитувальника PedsQL™ Healthcare Satisfaction Generic Module ($p < 0,05$). Вірогідної різниці між показниками в інших рубриках виявлено не було.

Обговорення

Матері хлопчиків і дівчаток із порушеннями психомоторного розвитку, доглядаючи за дітьми, стикалися із дещо відмінними труднощами. Результати нашого дослідження встановили вірогідний зв'язок між наявними у хлопчиків психомоторними порушеннями (на прикладі всіх обстежених хлопчиків та хлопчиків із ЗПМР зокрема) та емоційним станом їхніх родин, що проявлялося схильністю до тривожних розладів, відчуттям суму, невдачі, безнадії та безпорадності, що корелює із даними багатьох зарубіжних авторів [31–33]. Пригнічений емоційний стан матерів, які здійснюють щоденний догляд за дітьми, негативно позначався на їх соматичному стані. Зокрема, матері хлопчиків заявляли про постійне відчуття втоми (в тому числі вранці після прокидання), головний біль, які порушували їх стан, заважаючи займатися щоденними справами, труднощі із концентрацією та утриманням уваги, запам'ятовуванням інформації, прийняттям рішень в умовах дефіциту часу, постійне занепокоєння станом

здоров'я дітей, ефективністю діагностичних та лікувальних втручань, які щодо них здійснюються, страх щодо реакції з боку інших на стан дитини та стурбованість його впливом на ситуацію в родині (особливо у родинах хлопчиків із ЗПМР), часте виникнення у ній конфліктів, брак спілкування, напруженість у стосунках між її членами, складнощі у спільному прийнятті рішень ними; матері дівчаток у той же час були більше занепокоєні відчуттям ізольованості від інших членів сім'ї, браком підтримки з їх боку. Разом із тим відсутність розуміння ситуації в родині з боку оточуючих, складнощі у комунікації з ними (в тому числі з медпрацівниками), відчуття постійної, дедалі вираженішої втоми, яка значно утруднювала виконання хатньої роботи, поглинаючи все більше часу та зусиль, були факторами, із якими стикалися матері дітей обох статей.

У нашому дослідженні у родинах хлопчиків (особливо в родинах хлопчиків із ЗПМР) верифіковано вірогідну зворотну залежність між HRQOL (інтегрального показника, що включає психічні, фізичні та соціальні фактори) та наявною неврологічною патологією, що узгоджується із результатами інших досліджень [2].

Матері як хлопчиків (особливо із ЗПМР та РАС), так і дівчаток при контактах із системою охорони здоров'я надають великого значення обсягу інформації про стан здоров'я дітей та його динаміку, встановлений їм діагноз, необхідні медичні втручання та їх результати; провідну роль для них відіграють комунікативні навички медпрацівників, їх чуйність до потреб дитини, вміння вислухати, роз'яснити всі аспекти медичних втручань, їхня здатність враховувати емоційні потреби дітей (зокрема, із ЗПМР). При цьому матері хлопчиків більшу увагу звертали на чуйність медперсоналу, його готовність надати повну інформацію про стан дитини, залучити батьків до догляду за нею та обговорювати з ними всі його аспекти, а також відповісти на запитання, що стосуються стану здоров'я дітей.

Також, за даними анкетування батьків щодо якості життя дітей, в обстежених хлопчиків (вірогідна кореляція із ЗПМР) верифіковано вірогідний вплив наявних у них психомоторних порушень на такі інтегральні складові показника якості життя, як фізичне, емоційне та соціальне функціонування (участь у спортивних активностях, виконання доручень, наявність сформованих навичок самообслуговування, порушень сну, відчуття страху, суму, занепокоєння, вміння налагоджувати стосунки з іншими дітьми (як в дитячому колективі, так і поза ним)). Наявність того чи іншого неврологічного порушення, як свідчать результати нашого дослідження, як у хлопчиків (вірогідна кореляція із ЗПМР), так і в дівчаток вірогідно пов'язана з успішністю в навчанні, кількістю пропущених днів через хворобу чи необхідністю візиту до лікаря, здатністю концентрувати та утримувати увагу під час занять.

Отже, надзвичайно важливою є підтримка родин дітей із психомоторними порушеннями із боку як найближчого оточення, так і держави шляхом застосування додаткових соціальних програм, залучення батьків до різноманітних груп підтримки за участю психологів із метою розробки адекватних стратегій подолання та

корекційних програм, спрямованих на реабілітацію членів родин цієї категорії дітей. З огляду на складні соціально-економічні умови, гострим залишається питання якості і доступності медичних послуг для цієї групи дітей та їх родин, зокрема, через скорочення мережі медичних закладів, що є особливо актуальним для сільської місцевості [78–81].

Висновки

1. Установлено наявність прямого вірогідного кореляційного зв'язку різної сили між середніми показниками обстежених хлопчиків із порушеннями психомоторного розвитку, хлопчиків із ЗПМР, а також їхніх родин із наявною в дітей неврологічною патологією. Кореляційний зв'язок між показниками дівчаток та їхніх родин, а також наявними в них неврологічними розладами у більшості рубрик був невірогідним.

2. Зворотну вірогідну кореляцію різної сили виявлено між показниками The Parent HRQL Summary Score опитувальника PedsQL™ 2.0 Family impact module, загальними показниками (Total score) опитувальника PedsQL™ Healthcare Satisfaction Generic Module, показниками Psychosocial Health Summary та загальними показниками (Total score) опитувальника PedsQL™ 4.0 Generic Score Scales всіх обстежених хлопчиків (та хлопчиків із ЗПМР), а також їхніх родин та неврологічними порушеннями у дітей.

3. Внаслідок проведеного аналізу результатів анкетування верифіковано наявність вірогідно вищих (за незначним винятком) середніх показників хлопчиків та їхніх родин з порушеннями психомоторного розвитку порівняно з дівчатками та їхніми сім'ями в деяких рубриках всіх використовуваних опитувальників. Показники дітей із ЗПМР та їхніх родин (переважно хлопчиків) у більшості випадків вірогідно перевищували значення в дітей з іншими неврологічними порушеннями та у їхніх родин.

4. Вірогідної кореляції в решті дітей та їхніх родин, а також вірогідної різниці між іншими показниками не виявлено. При цьому між показниками хлопчиків зі СДУГ та наявною у них неврологічною нозологією не виявлено кореляційного зв'язку.

5. Вважаємо за доцільне проведення подальших досліджень із залученням більшого числа учасників для підвищення вірогідності отриманих даних.

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

Інформація про внесок кожного автора. Няньковський С.Л. — концепція і дизайн дослідження, редагування тексту статті; Пишник А.І. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

- Misura A.K., Memisevic H. Quality of life of parents of children with intellectual disabilities in Croatia. *Journal of educational and social research*. 2017. № 7(2). P. 43-48. doi: 10.5901/jesr.2017.v7n2p43.
- Lemmon M.E., Huffstetler H.E., Reeve B.B. Measuring health-related quality of life in pediatric neurology. *J. Child Neurol*. 2020. № 35(10).

P. 681-689. doi: 10.1177/0883073820923809. PMID: 32498657. PMCID: PMC7415579.

- Marker A.M., Steele R.G., Noser A.E. Physical activity and health-related quality of life in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Health Psychol*. 2018. № 37(10). P. 893-903. doi: 10.1037/hea0000653. PMID: 30234348.

- Ковтюк Н.І. Аналіз оцінки показників якості життя у дітей. *Буковинський медичний вісник*. 2012. Т. 16. № 4(64). С. 195-200.

- Fridman M., Banaschewski T., Sikirica V., Quintero J., Erder H.M., Chen K.S. Caregiver perspective on pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: medication satisfaction and symptom control. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2017. № 13. P. 443-455. doi: 10.2147/NDT.S121639. PMCID: PMC5315351. PMID: 28243096.

- Ketelaar M., Bogossian A., Saini M., Meily-Visser A., Lach L. Assessment of the family environment in pediatric neurodisability: a state-of-the-art review. *Dev. Med. Child Neurol*. 2017. № 59(3). P. 259-269. doi: 10.1111/dmcn.13287 PMID: 27696390.

- Dykens E.M. Family adjustment and interventions in neurodevelopmental disorders. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2015. № 28(2). P. 121-126. doi: 10.1097/YCO.000000000000129. PMCID: PMC5348480. PMID: 25594421.

- Шлюз Б. Дитина з ускладненою інвалідністю в сім'ї. Дослідження випадку. *Вісник Львівського університету. Серія педагогічна*. 2016. № 31. С. 362-370.

- Lamsal R., Ungar W.J. Impact of growing up with a sibling with a neurodevelopmental disorder on the quality of life of an unaffected sibling: a scoping review. *Disability and rehabilitation*. 2021. № 43(4). P. 586-594. doi: 10.1080/09638288.2019.1615563.

- Schertz M., Karni-Visel Y., Tamir A., Genizi J., Roth D. Family quality of life among families with a child who has a severe neurodevelopmental disability: impact of family and child socio-demographic factors. *Research in developmental disabilities*. 2016. № 53-54. P. 95-106. doi: org/10.1016/j.ridd.2015.11.028.

- Kachooei H., Daneshmand R., Dolatshahi B., Samadi R., Samiei M. Attention-deficit/hyperactivity disorder and marital satisfaction: the preliminary roles of employment and income. *Iran J. Psychiatry Behav. Sci*. 2016. № 10(2). P. e4012. doi: 10.17795/ijpbs-4012. PMCID: PMC5088356. PMID: 27803722.

- Larsen Moen Ø. Everyday life in families with a child with ADHD and public health nurses' conceptions of their role. *Karlstadt: Universitetsstryckeriet*, 2014. P. 1-68.

- Fairfax A., Brehaut J., Colman I. et al. A systematic review of the association between coping strategies and quality of life among caregivers of children with chronic illness and/or disability. *BMC Pediatrics*. 2019. № 19(1). P. 215. doi: 10.1186/s12887-019-1587-3.

- Da Paz N.S., Siegel B., Coccia M.A., Epel E.S. Acceptance or despair? Maternal adjustment to having a child diagnosed with autism. *J. Autism Dev. Disord*. 2018. № 48(6). P. 1971-1981. doi: 10.1007/s10803-017-3450-4. PMID: 29307036. PMCID: PMC6347022.

- Johnsson U., Alaie I., Loeftgren W.A. et al. Annual research review: quality of life and childhood mental and behavioural disorders — a critical review of the research. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2017. № 58(4). P. 439-469. doi: 10.1111/jcpp.12645. PMID: 27709604.

- Sheng N., Ma J., Ding W., Zhang Y. Effects of caregiver-involved interventions on the quality of life of children and adolescents with chronic conditions and their caregivers: a systematic review and meta-analysis. *Qual. Life Res*. 2019. № 28(1). P. 13-33. doi: 10.1007/s11136-018-1976-3. PMID: 30167936.

- Adib N.A.N., Ibrahim M.I., Ab Rahman A. et al. Predictors of caregivers' satisfaction with the management of children with autism spec-

trum disorder: a study at multiple levels of health care. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019. № 16(10). P. 1684. doi: 10.3390/ijerph16101684. PMID: 31091735. PMCID: PMC6572543.

18. Vernhet C., Dellepiazza F., Blanc N. et al. Coping strategies of parents of children with autism spectrum disorder: a systematic review. *Eur. Child Adolesc Psychiatry*. 2019. № 28(6). P. 747-758. doi: 10.1007/s00787-018-1183-3. PMID: 29915911.

19. Ganjiwale D., Ganjiwale J., Sharma B., Mishra B. Quality of life and coping strategies of caregivers of children with physical and mental disabilities. *J. Family Med. Prim. Care*. 2016. № 5(2). P. 343-348. doi: 10.4103/2249-4863.192360. PMCID: PMC5084559. PMID: 27843839.

20. Goodson A., Juniper T., Lloyd C., Miller H., Reid P., Rose M. Audit of the quality of medical reports for children with special educational needs. *Archives of disease in childhood*. 2015. № 100. P. A196-A197. doi: 10.1136/archdischild-2015-308599.421.

21. Марценковський І.А., Марценковська І.І. Розлади аутистичного спектра: фактори ризику, особливості діагностики й терапії. Міжнародний неврологічний журнал. 2018. № 4(98). С. 75-83. doi: 10.22141/2224-0713.4.98.2018.139429.

22. Ruble L., Murray D., McGrew J.H., Brevoort K., Wong V.W. A preliminary study of activation, stress, and self-management of parents of children with autism spectrum disorder. *J. Child Fam. Stud*. 2018. № 27. P. 825-834. doi: 10.1007/s10826-017-0814-5.

23. Hutchinson L., Feder M., Abar B., Winsler A. Relations between parenting stress, parenting style, and child executive functioning for children with ADHD or autism. *Journal of Child and Family Studies*. 2016. № 25. P. 3644-3656. doi: 10.1007/s10826-016-0518-2.

24. Factor R.S., Swain D.M., Scarpa A. Child autism spectrum disorder traits and parenting stress: the utility of using a physiological measure of parental stress. *J. Autism Dev. Disord*. 2018. № 48(4). P. 1081-1091. doi: 10.1007/s10803-017-3397-5. PMID: 29164443.

25. Bozkurt G., Uysal G., Düzgaya D.S. Examination of care burden and stress coping styles of parents of children with autism spectrum disorder. *Journal of pediatric nursing*. 2019. № 47. P. 142-147. doi: 10.1016/j.pedn.2019.05.005.

26. Hsiao Y.-J., Higgins K., Pierce T., Schaeffer Whitby P.J., Tandy R.D. Parental stress, family quality of life, and family-teacher partnerships: Families of children with autism spectrum disorder. *Research in developmental disabilities*. 2017. № 70. P. 152-162. doi: 10.1016/j.ridd.2017.08.013.

27. Mathew N.E., Burton K.L.O., Schierbeek A., Crucec R., Walter A., Eapen V. Parenting preschoolers with autism: socioeconomic influences on wellbeing and sense of competence. *World J. Psychiatry*. 2019. № 9(2). P. 30-46. doi: 10.5498/wjp.v9.i2.30. PMCID: PMC6422881. PMID: 30915270.

28. Wang Y., Xiao L., Chen R.-S. et al. Social impairment of children with autism spectrum disorder affects parental quality of life in different ways. *Psychiatry Res*. 2018. № 266. P. 168-174. doi: 10.1016/j.psychres.2018.05.057. PMID: 29864617.

29. Manan A.I.A., Amit N., Said Z., Ahmad M. The influences of parenting stress, children behavioral problems and children quality of life on depression symptoms among parents of children with autism: preliminary findings. *Jurnal Sains Kesihatan Malaysia*. 2018. P. 137-143. doi: 10.17576/JSKM-2018-19.

30. Стукан Л.В. Особливості ставлення матері до дитини з аутистичними розладами. Український вісник психоневрології. 2014. Т. 22. № 2(79). С. 124-127.

31. Kousha M., Attar A.H., Shoar Z. Anxiety, depression, and quality of life in Iranian mothers of children with autism spectrum disorder. *J. Child Health Care*. 2016. № 20(3). P. 405-414. doi: 10.1177/1367493515598644. PMID: 26311483.

32. Fernandez-Alcantara M., Garcia-Caro M.P., Perez-Marfil M.N., Hueso-Montoro C., Laynez-Rubio C., Cruz-Quintana F. Feelings of loss and grief in parents of children diagnosed with autism spectrum disorders (ASD). *Res. Dev. Disabil*. 2016. № 55. P. 312-321. doi: 10.1016/j.ridd.2016.05.007. PMID: 27235768.

33. Foody C., James J.E., Leader G. Parenting stress, salivary biomarkers and ambulatory blood pressure: a comparison between mothers and fathers of children with autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord*. 2015. № 45(4). P. 1084-1095. doi: 10.1007/s10803-014-2263-y. PMID: 25287900.

34. Adams D., Clark M., Simpson K. The relationship between child anxiety and the quality of life of children and parents of children on the autism spectrum. *J. Autism Dev. Disord*. 2020. № 50(5). P. 1756-1769. doi: 10.1007/s10803-019-03932-2. PMID: 30805767.

35. McAuliffe T., Cordier R., Vaz S., Thomas Y., Falkmer T. Quality of life, coping styles, stress levels, and time use in mothers of children with autism spectrum disorders: comparing single versus coupled households. *J. Autism Dev. Disord*. 2017. № 47(10). P. 3189-3203. doi: 10.1007/s10803-017-3240-z. PMID: 28730416.

36. Craig F., Operto F.F., De Giacomo A. et al. Parenting stress among parents of children with neurodevelopmental disorders. *Psychiatry Res*. 2016. № 242. P. 121-129. doi: 10.1016/j.psychres.2016.05.016. PMID: 27280521.

37. McGrew J.H., Keyes M.L. Caregiver stress during the first year after diagnosis of an autism spectrum disorder. *Research in autism spectrum disorders*. 2014. № 8(10). P. 1373-1385. doi: 10.1016/j.rasd.2014.07.011.

38. Baylot L., Zankas S., Meindl J.N., Parra G.R., Cogdal P., Powell K. Parental symptoms of posttraumatic stress following a child's diagnosis of autism spectrum disorder: A pilot study. *Research in autism spectrum disorders*. 2012. № 6(3). P. 1186-1193. doi: 10.1016/j.rasd.2012.03.008.

39. Ten Hoopen L.W., De Nijs P.F.A., Duvekot J. et al. Children with an autism spectrum disorder and their caregivers: capturing health-related and care-related quality of life. *J. Autism Dev. Disord*. 2020. № 50(1). P. 263-277. doi: 10.1007/s10803-019-04249-w. PMID: 31625009. PMCID: PMC6946729.

40. Burrell A., Ives J., Unwin G. The experiences of fathers who have offspring with autism spectrum disorder. *J. Autism Dev. Disord*. 2017. № 47(4). P. 1135-1147. doi: 10.1007/s10803-017-3035-2. PMID: 28132126. PMCID: PMC5357286.

41. Muratori F., Turi M., Prosperi M. et al. Parental perspectives on psychiatric comorbidity in preschoolers with autism spectrum disorders receiving publicly funded mental health services. *Front Psychiatry*. 2019. № 10. P. 107. doi: 10.3389/fpsy.2019.00107. PMCID: PMC6422880. PMID: 30914976.

42. Kilincaslan A., Kocas S., Bozkurt S., Kaya I., Derin S., Aydin R. Daily living skills in children with autism spectrum disorder and intellectual disability: A comparative study from Turkey. *Res. Dev. Disabil*. 2019. № 85. P. 187-196. doi: 10.1016/j.ridd.2018.12.005. PMID: 30576945.

43. Пакулова-Троцька Ю.В., Няньковський С.Л. Проблеми соматичної патології у дітей з розладами аутистичного спектра. Здоров'я ребенка. 2016. № 1(69). С. 63-67.

44. Niemczyk J., Fischer R., Wagner C., Burau A., Link T., von Gontard A. Detailed assessment of incontinence, psychological problems and parental stress in children with autism spectrum disorder. *J. Autism Dev. Disord*. 2019. № 49(5). P. 1966-1975. doi: 10.1007/s10803-019-03885-6. PMID: 30637526.

45. Kuhlthau K.A., McDonnell E., Coury D.L., Payakachat N., Macklin E. Associations of quality of life with health-related characteristics among children with autism. *Autism*. 2018. № 22(7). P. 804-813. doi: 10.1177/1362361317704420. PMID: 28691502.

46. Du R.Y., Yiu C.K.Y., King N.M. Health- and oral health-related quality of life among preschool children with autism spectrum disorders.

Eur. Arch. Paediatr. Dent. 2020. № 21(3). P. 363-371. doi: 10.1007/s40368-019-00500-1. PMID: 31802429.

47. Leader G., Francis K., Mannion A., Chen J. Toileting problems in children and adolescents with parent-reported diagnoses of autism spectrum disorder. *J. Dev. Phys. Disabil.* 2018. № 30(2). P. 307-327. doi: 10.1007/s10882-018-9587-z.

48. Crowell J.A., Keluskar J., Gorecki A. Parenting behavior and the development of children with autism spectrum disorder. *Comprehensive Psychiatry*. 2019. № 90. P. 21-29. doi: 10.1016/j.comppsy.2018.11.007.

49. Hatta K., Hosozawa M., Tanako K., Shimizu T. Exploring traits of autism and their on functional disability in children with somatic symptom disorder. *J. Autism Dev. Disord.* 2019. № 49(2). P. 729-737. doi: 10.1007/s10803-018-3751-2. PMID: 30229361.

50. Hedgecock J.B., Dannemiller L.A., Shui A.M., Rapport M.J., Katz T. Associations of gross motor delay, behavior and quality of life in young children with autism spectrum disorder. *Physther.* 2018. № 98(4). P. 251-259. doi: 10.1093/ptj/pzy006.

51. Öztürk Ö., Erermis S., Ercan E.S. et al. Does the quality of life in autism spectrum disorder differ from other chronic disorders and healthy children. *Anadolu Psikiyatri Dergisi.* 2015. № 17(5). P. 1. doi: 10.5455/apd.185269.

52. 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. № 125(1). P. 126-146. doi: org/10.1177/0031512517743823. PMID: 29226773.

53. Wolraich M., Hagan J., Allan C. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics.* 2019. № 144 (4). P. e20192528. doi: 10.1542/peds.2019-2528.

54. Taylor H.G., Orchinik L., Fristad M.A. et al. Associations of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) at school entry with early academic progress in children born prematurely and fullterm controls. *Learning and individual differences.* 2019. № 69. P. 1-10. doi: 10.1016/j.lindif.2018.10.008.

55. Peasgood T., Bhardwaj A., Biggs K. et al. The impact of ADHD on the health and well-being of ADHD children and their siblings. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2016. № 25(11). P. 1217-1231. doi: 10.1007/s00787-016-0841-6.

56. Kandemir H., Kiliç B.G., Ekinci S., Yüce M. An evaluation of the quality of life of children with ADHD and their families. *Anadolu Psikiyatri Dergisi.* 2014. № 15(3). P. 265-271. doi: 10.5455/apd.46202.

57. Banaschewski T., Coghill D., Zuddas A., editors. *Oxford Textbook of Attention deficit hyperactivity disorder.* New York: Oxford University Press, 2018. P. 453. doi: 10.1093/med/9780198739258.001.0001.

58. Lee Y., Yang H.-J., Chen V.C. et al. Meta-analysis of quality of life in children and adolescents with ADHD: By both parent proxy-report and child self-report using PedsQL™. *Research in Developmental Disabilities.* 2016. № 51-52. P. 160-172. doi: 10.1016/j.ridd.2015.11.009.

59. Mulraney M., Giallo R., Sciberras E., Lycett K., Mensah F., Coghill D. ADHD symptoms and quality of life across a 12-month period in children with ADHD: alongitudinal study. *Journal of Attention Disorders.* 2017. № 23 (17). P. 1675-1685. doi: 10.1177/1087054717707046.

60. El-Monshed A.H., Fahy A.M., Shehata A.A.M. Association between sleep habits and quality of life in children with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Nursing Research.* 2020. № 8 (2). P. 297-302. doi: 10.12691/ajnr-8-2-20.

61. Schwörer M.C., Reinelt T., Petermann F., Petermann U.J. Influence of executive functions on the self-reported health-related quality of life of children with ADHD. *Qual. Life Res.* 2020. № 29. P. 1183-1192. doi: 10.1007/s11136-019-02394-4. PMID: 31900765.

62. Azazy S., Nour-Eldein H., Mikhail H., Ismail M. Quality of life and family function of parents of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de santé de la Méditerranée orientale = al-Majallah al-ṣiḥḥiyah li-sharq al-mutawassit.* 2018. № 24(6). P. 579-587. doi: 10.26719/2018.24.6.579.

63. Craig F., Savino R., Fanizza I., Lucarelli E., Russo L., Trabacca A. A systematic review of coping strategies in parents of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Rev. Des. Disabil.* 2020. № 98. P. 103571. doi: 10.1016/j.ridd.2020.103571.

64. Galloway H., Newman E., Miller N., Yuill C. Does parent stress predict the quality of life of children with a diagnosis of ADHD? A comparison of parent and child perspectives. *J. Atten. Disord.* 2019. № 23 (5). P. 435-450. doi: 10.1177/1087054716647479.

65. Walls M., Cabral H., Feinberg E., Silverstein M. Association between changes in caregiver depressive symptoms and child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2018. № 39(5). P. 387-394. doi: 10.1097/DBP.0000000000000562.

66. Malakar P., Ghosh S. Comparative analysis of stress, anxiety and depression between the parents of children with autism and ADHD. *International Journal of Health Sciences & Research.* 2018. № 8(6). P. 242-248.

67. Chang C.-C., Chen Y.-M., Liu T.-L., Hsiao R.C., Chou W.-J., Yen C.-F. Affiliate stigma and related factors in family caregivers of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. № 17 (2). P. 576. doi: 10.3390/ijerph17020576. PMID: PMC7013698. PMID: 31963190.

68. Al Balushi N., Al Shukaili M., Al Adawi S. Burden for caregivers of children with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder in Oman. *European Psychiatry.* 2017. № 41(S1). P. S120-S121. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.01.1914.

69. Mostafavi M., Areshtanab H.N., Ebrahimi H., Vahidi M., Amiri S., Norouzi S. Caregiver burden and related factors in Iranian mothers of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Nursing and midwifery studies.* 2020. № 9(3). P. 149-156. doi: 10.4103/nms.nms_83_19.

70. Park B.-E., Lee J.-S., Kim H.-Y. et al. The influence of depression and school life on the quality of life of Korean child and adolescent patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a comparison of the perspectives of the patients and their caregivers. *Journal of the Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 2019. № 30 (1). P. 2-8. doi: 10.5765/jkacap.180027. PMID: PMC7289493. PMID: 32595314.

71. Померанцева Т.І., Скоробагатова О.В. Характеристика клініко-нейропсихологічного поліморфізму дітей з затримкою психомовленнєвого розвитку. Сучасні підходи до діагностики та лікування захворювань нервової системи у дітей: мат-ли наук.-практ. конф. Український вісник психоневрології. (м. Харків, 19–20 вер. 2020 р.). Харків, 2020. Т. 27. № 3. С. 102.

72. Dovgan K.N., Mazurek M.O. Differential effects of child difficulties on family burdens across diagnostic groups. *Journal of Child and Family Studies.* 2018. № 27. P. 872-884. doi: 10.1007/s10826-017-0944-9.

73. Mishra K., Siddharth V. Factors influencing institutional-based pediatric rehabilitation services among caregivers of children with developmental delay in southwestern Rajasthan. *J. Neurosci Rural. Pract.* 2018. № 9(1). P. 36-41. doi: 10.4103/jnrp.jnrp_283_17. PMID: PMC5812157. PMID: 29456343.

74. Dennis M.L., Neece C.L., Fenning R.M. Investigating the influence of parenting stress on child behavior problems in children with developmental delay: the role of parent-child relational factors. *Advances in Neurodevelopmental Disorders.* 2018. № 2(6). P. 129-141. doi: 10.1007/s41252-017-0044-2.

75. Emerson E., Brigham P. Exposure of children with developmental delay to social determinants of poor health: cross-sectional case record re-

view study. *Child: Care, Health and Development*. 2015. № 41(2). P. 249-257. doi: 10.1111/cch.12144.

76. Mugal S.A. The influence of the family on the development of psychosomatic disorders in preschool children with mental retardation. *Psychology Research*. 2016. № 6(5). P. 270-274. doi: 10.17265/2159-5542/2016.05.002.

77. Таниця Л.М., Пилипчук О.Ю., Третяков Д.В., Третьяков О.В. Механізми формування, підходи до ранньої діагностики та корекції мінімальної мозкової дисфункції у дітей. *Медичний форум*. 2016. № 7 (07). С. 177-181.

78. Shakespeare T., Bright T., Kuper H. Access to health for persons with disabilities. Available from: https://www.ohchr.org/_layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/Documents/Issues/Disability/Standard-Health/BackgroundDoc_EGM_Righttohealth.docx&action=default&DefaultItemOpen=1. Accessed: June 12, 2021.

79. Laugensen B., Lauritsen M.B., Jorgensen R., Sorensen E.E., Gronkjaer M., Rasmussen P. ADHD and everyday life: Healthcare as a significant lifeline. *Journal of pediatric nursing*. 2017. № 35. P. 105-112. doi: 10.1016/j.pedn.2017.03.001.

80. Vergunst R., Swartz L., Hem K.-M. et al. Access to health care for persons with disabilities in rural South Africa. *BMC Health Services Research*. 2017. № 17. P. 741. Doi: 10.1186/s12913-017-2674-5.

81. Горачук В.В. Медико-соціальне обґрунтування моделі системи управління якістю медичної допомоги: Дис... д-ра мед. наук: 14.02.03. Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика. Київ, 2015. 440 с.

82. Adhikary G., Shawon S.R., Ali W. et al. Factors influencing patients' satisfaction at different levels of health facilities in Bangladesh: Results from

patient exit interviews. *PLoS One*. 2018. № 13(5). P. e0196643. doi: 10.1371/journal.pone.0196643. PMID: 29768441.

83. Dizitzer Y., Meiri G., Flusser H., Michaelovski A., Dinstein I., Menashe I. Comorbidity and health services usage in children with autism spectrum disorder: a nested case-control study. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2020. № 29. P. e95. doi: 10.1017/S2045796020000050. PMID: 31987063. PMID: PMC7214718.

84. Daniels A.M., Como A., Hergüner S., Kostadinova K., Stosic J., Shih A. Autism in southeast Europe: a survey of caregivers of children with autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 2017. 47(8). 2314-2325. doi: 10.1007/s10803-017-3145-x. PMID: 28480480.

85. Buescher A.V.S., Cidav Z., Knapp M., Mandell D.S. Costs of autism spectrum disorders in the United Kingdom and the United States. *JAMA Pediatr.* 2014. № 168(8). P. 721-728. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.210.

86. Libutzki B., Ludwig S., May M., Jacobsen R.H., Reif A., Hartman C.A. Direct medical costs of ADHD and its comorbid conditions on basis of a claims data analysis. *Eur. Psychiatry*. 2019. № 58. P. 38-44. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.01.019. PMID: 30802682.

87. Adeosun I.I., Ogun O., Adegbohun A., Ijarogbe G., Fatiregun O. The burden on caregivers of children with attention-deficit hyperactivity disorder in Lagos Nigeria: prevalence and correlates. *Journal of Education, Society and Behavioural Science*. 2017. № 22(1). P. 1-7. doi: 10.9734/JESBS/2017/35582.

Отримано/Received 11.03.2022

Рецензовано/Revised 23.03.2022

Прийнято до друку/Accepted 04.04.2022 ■

Information about authors

S.L. Niankovskyy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: niank@mail.lviv.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0658-9253>.

A.I. Pushnyk, PhD student, teaching assistant; Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: apushnyk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7902-9639>.

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. Niankovskyy S.L. — conception and design of the study, reviewing the text; Pushnyk A.I. — collection and processing of the material, analysis of the data obtained, writing the text.

S.L. Niankovskyy, A.I. Pushnyk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Quality of life of preschool children with psychomotor development disorders and their families. Availability of medical care and quality of its provision for this category of patients

Abstract. Background. Improving the quality of life of neurologically impaired child and his family is an issue of particular importance. The purpose of the study was to assess the quality of life of children with psychomotor development disorders and their families, the impact on the family of existing psychomotor disorders in children, as well as the availability of medical care and satisfaction with the quality of its provision to this category of patients; to identify the relationship between the calculated indicators of quality of life of children and their families and existing disorders of psychomotor development in children. **Materials and methods.** The study analyzed the results of the survey of 45 neurologically impaired preschool children's parents. **Results.** A direct significant correlation of different strength was observed between the scores of the boys, their families and children's neurological pathology. The correlation between the performance of the girls, their families and neurological disorders was mostly unreliable. This study also tested that the averages of the boys and their families were significantly higher than those of the girls in some sections of all questionnaires used. The rates of the children with mental retardation and their families mostly significantly exceeded the values of

the children with other nosologies. The inverse correlation of different strength was verified between the indicators in the section The Parent HRQL Summary Score of the PedsQL™ 2.0 Family impact module questionnaire, the Total scores of the PedsQL™ Healthcare Satisfaction Generic Module questionnaire, the values in Psychosocial Health Summary section and the Total scores rates of the PedsQL™ 4.0 Generic Score Scales questionnaire in boys with mental retardation and in all examined boys, as well as in their families and neurological disorders. No correlation was found between the rates of the boys with ADHD and their neurological problems. **Conclusions.** The presence of direct and inverse reliable correlation of different strength between the average values of the examined boys with psychomotor development disorders, boys with mental retardation, as well as their families and the neurological pathology present in children was established. The correlation between the performance of the girls and their families and the neurological disorders of children in most sections is unreliable. It is necessary to conduct research with a larger number of participants. **Keywords:** preschool children; health-related quality of life; ASD; mental retardation

The role of association of ADRB2 gene polymorphism with therapeutic response to β 2-agonists in children with recurrent bronchial obstruction

Abstract. Background. The study of the effect of drugs at the molecular genetic level in the recurrent course of bronchial obstruction (RBO) in children improved the understanding of the pathogenesis of the disease and made it possible to better characterize the reliability of use in therapy. The aim of the study was to assess the clinical significance of the polymorphism of the Arg16Gly loci of the ADRB2 gene with a therapeutic response to β 2-agonists in children with RBO of Uzbek ethnicity. **Materials and methods.** Tested 88 patients aged 6 to 15 years with recurrent bronchial obstruction and bronchial asthma with the polymorphism of the ADRB2 gene loci and determined the effectiveness of salbutamol in these groups of patients. **Results.** Results of the study of the significance of the polymorphism of the Arg16Gly locus of the ADRB2 gene with a therapeutic response to β 2-agonists in children with RBO showed high efficacy of salbutamol in 72.9 % of children, among whom representatives of the A/G and A/A genotypes were found in the largest number. At the same time, the low efficacy of salbutamol was found in the greatest amount in carriers of the mutational genotype G/G of the Arg16Gly locus of the ADRB2 gene. **Conclusions.** The predictor role of the polymorphic locus rs1042713 (Arg16Gly) was determined in carriers of the unfavorable 46G allele of the G/G genotype of the ADRB2 gene, which was a genetic marker of children's predisposition to RBO and BA in children. Children with the G/G genotype of the Arg16Gly locus of the ADRB2 gene are at risk for severe RBO and BA in children. Children with RBO carriers (Arg16Gly) of the homozygous G/G genotype have a high incidence of RBO recurrence against the background of ARVI and are at risk of developing BA.

Keywords: bronchitis; obstruction; ADRB2 gene; β 2-agonists; children

Introduction

In recent years, the incidence of bronchitis, occurring with the syndrome of bronchial obstruction, among the children's population is growing intensively. Among them, obstructive bronchitis with a recurrent course is observed in 50–70 % of young children and in many cases the cause is bronchial asthma (BA). Numerous studies are devoted to identifying the causes that contribute to the occurrence of recurrent bronchial obstruction (RBO). In the activities of a general practitioner, the differential diagnosis of RBO in children causes its own difficulties and leads to incorrect diagnosis [2, 5]. The high level of bronchopulmonary diseases in children, the complexity of the pathogenesis and the severity of the consequences of recurrent bronchitis necessitate the development of measures for its early diagnosis, prediction of consequences, effective treatment, as well

as the introduction of research results into practical medicine. Further improvement of the child health care system requires the development of a new approach that takes into account, first of all, the needs of groups of people exposed to clinical and genetic risk factors [1]. It is especially important that these preventive measures are carried out before the influence of genetic factors goes beyond the initial preclinical manifestations of disease states [8].

Today, methods for studying the effect of drugs at the molecular genetic level on the treatment of diseases are widely used in pediatric practice. Advances in genomic technology have improved understanding of disease pathogenesis and better characterization of drug toxicity. This provides important information for the personalization of therapy for bronchopulmonary diseases in children and adolescents [3, 6, 7]. Abroad, a large number of scientific works are devoted

to the analysis of the rs1042713 A>G polymorphic variant of the ADRB2 gene and its effect on the development of BA and the effectiveness of β 2-agonist therapy. Of the widely used agonists of β 2-adrenergic receptors are the drugs salbutamol (Ventolin) and fenoterol (Berotek) of prolonged action. They are used as bronchoprotective agents for basic anti-inflammatory therapy in combination with inhaled glucocorticosteroids. The therapeutic effect of β 2-agonists occurs through β 2-adrenergic receptors, which are located in large numbers in the smooth muscle and glandular cells of the bronchi. In the case of long-term use of high doses of β 2-agonists, a decrease in the sensitivity of receptors to them may be observed, which may be the reason for the development of tolerance to the drug.

The ADRB2 gene is highly related to adrenaline, which, when interacting with bronchial receptors, is involved in bronchodilation and a decrease in CP. In this regard, β 2 receptor agonists are widely used in therapy for the treatment of BO. The use of β 2 receptor agonists makes it possible to use and reduce the dosage of corticosteroids. Based on modern pharmacogenetics, hereditary factors largely determine the severity of the therapeutic response to drugs. In recent years, based on many studies, new pharmacogenetic variants have been identified that are associated with responses to ICS and bronchodilators [3, 4, 9].

The results of studies of polymorphisms of the beta-2-adrenergic receptor gene (ADRB2) by many authors are contradictory in different populations. So, the authors S.K. Liang and others evaluated the relationship between ADRB2 gene polymorphism and the risk of developing BA. The results are inconsistent, with single nucleotide polymorphisms (SNPs) of Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile and Arg19Cys identified in 46 case-control studies. The results showed that not all SNPs were associated with BA in the general population [9]. L.A. Livshits and others investigated the association of C79G polymorphism of the ADRB2 gene with the risk of developing BA in children living in different environmental conditions. It was found that the frequency of carriage of the 79G polymorphic variant of the ADRB2 gene was statistically significantly higher ($p < 0.05$) in the group (69.4 %) of children from an environmentally polluted region compared to the control group (55.8 %) [10]. According to N.D. Shah et al. investigated the effect of the Arg16Gly and Gln27Glu polymorphisms of the ADRB2 gene on the development of BA and on the response to salbutamol in South Indian patients. The Arg16Gly and Gln27Glu polymorphisms did not determine the occurrence of BA alone, but the GG-CG haplotype was associated with an increased risk of developing the disease. At the same time, there was no effect of genotypes on the effect of salbutamol [11].

The purpose of the study was to assess the clinical significance of the polymorphism of the Arg16Gly loci of the ADRB2 gene with a therapeutic response to β 2-agonists in children with RBO of Uzbek ethnicity living in Uzbekistan.

Materials and methods

The object of the study was 88 patients aged 6 to 15 years with recurrent bronchial obstruction and bronchial asthma. Diagnosis was made on the basis of clinical and anamnestic data, laboratory and instrumental research methods,

including spirometry with a provocative test. The control group consisted of 72 practically healthy children of the same age and population.

Determining the role of ADRB2 gene loci polymorphism in molecular genetic study, a diagnostic kit was used to detect polymorphisms by real-time polymerase chain reaction (PCR) on the Rotor Gene 6000/Q equipment. The efficacy of salbutamol (Ventolin) was studied in 85 patients with RBO (main group) and 56 children with BA (comparison group) aged 6 to 15 years. Efficacy was determined by conducting a provocative test using salbutamol inhaled with a spacer at a dose of 200 μ g (100 μ g with an interval of 30 seconds) during a spirometric study. The reversibility of bronchial obstruction was determined by changes in FEV1 or FVC. The patients of each group were divided into 2 subgroups: group 1 — children with high salbutamol efficiency and subgroup 2 — with low drug efficiency. The high efficacy of the drug was confirmed in the presence of BO reversibility by 15 % or more after a provocative test. At the same time, the spirogram showed an increase in the forced expiratory volume in 1 s (FEV1). The low efficacy of salbutamol was recorded in the presence of BO reversibility below 12–15 % after a provocative test. The spirogram showed a decrease in forced expiratory volume in 1 s (FEV1). Statistical processing of the obtained results using application programs for mathematical and statistical analysis Microsoft Excel Version 7.0.

Results

In patients with recurrent bronchitis, the first episode of bronchial obstruction (BO) occurred significantly more often in children under 3 years of age compared with the group of children from 3 to 6 years of age (65.2 % vs. 26.8 %; $p < 0.05$). It was noted that among children in At the age of 3 to 6 years, the first episode of SBO occurred less frequently in patients with RBO (26.8 %) compared with the group of children with BA (36.8 %). bronchitis in the development of a recurrent course of obstructive bronchitis Early onset of respiratory infections in the first year of life and a high incidence of ARVI up to 3 years in history had an adverse effect on the formation of RBO in the future. In children with RBO, an association of the A/A genotype of both ADRB2 gene loci with an early onset of ARVI at an early age was revealed. Among children with RBO, the largest percentage was made up of patients aged 3 to 6 years (35.3 ± 3.7 %), while in the group with acute obstructive bronchitis, children from 1 to 3 years (54.2 ± 4.8 %) and BA — from 10 to 15 years (55.2 ± 5.7 %). Among children with RB, male patients were noted significantly more often (64.0 %) than female patients (35.4 %) ($p < 0.05$). The G/G mutation genotype for the Arg16Gly polymorphism was more frequently observed in the group of boys than in the group of girls (27.5 versus 17.6 %; $p < 0.001$).

An analysis of the obstetric and somatic anamnesis of mothers of patients with RBO showed that mostly children were born from 2–3 pregnancies, while in 62.2 % of women the period of pregnancy proceeded against the background of anemia, in 44.5 % of toxemia, with previous abortions 8.5 %, taking medications during pregnancy in 34.1 %, cases of ARVI in mothers were often recorded (51.8 %). The re-

sults of studies of the premorbid background in the examined groups of children showed: the course of RBO against the background of anemia ($78.0 \pm 3.2\%$), PEI grades 1–2 ($26.2 \pm 3.4\%$); constitutional anomalies ($23.8 \pm 3.3\%$). Food allergy was more often observed in the group of children with BA, compared with the group of children with RBO ($60.5 \pm 5.6\%$ versus $47.4 \pm 5.7\%$; $p < 0.05$). Chronic foci of ENT organs were more often observed in the group of children with RBO compared with the control group ($31.7 \pm 3.6\%$ versus $18.0 \pm 5.4\%$; $p < 0.05$). Therefore, the severity of the premorbid background, the presence of allergic concomitant diseases is an unfavorable factor for the formation of a recurrent course of SBO. The influence of exogenous factors was observed most often in the group of children with RB and BA, compared with the group of children with AOB and control: cases of early transition to artificial feeding ($51.2 \pm 3.9\%$ and $67.1 \pm 5.4\%$), frequent respiratory infections in family members ($39.0 \pm 3.8\%$ and $31.6 \pm 5.3\%$), passive smoking ($35.40 \pm 3.73\%$ and $32.90 \pm 3.84\%$) and other factors.

When studying the rs1042713 (Arg16Gly) locus in the main group, the Arg(A) allele frequency is dominant and occurs significantly higher compared to the G allele (61.4 versus 38.6% , respectively; $\chi^2 = 8.23$; $p = 0.001$) (Table 1). At the same time, among the main group, the carriage of the Gly (G) allele was detected with a higher frequency than in the control group (38.6 vs. 23.6% , $\chi^2 = 8.23$; $p = 0.001$). The calculated relative chance of the presence of this allele in patients compared with controls was $OR = 2.04$ at $95\% CI = 1.25–3.31$.

When studying the polymorphism of the Arg16Gly locus of the ADRB2 gene, the results of a study of children in the main group showed that the frequency of occurrence of the G/G genotype (13.6%) was significantly lower than that of the A/A (36.4%) and A/G (50.0%) genotypes. The same trend is noted in the groups of children with RBO and BA. The G/G genotype of the Arg16Gly locus in patients of the main group was significantly higher compared to the control group (13.6 versus 6.9% , $\chi^2 = 1.87$; $P = 0.01$; $RR = 1.9$; $OR = 2.1$; $95\% CI = 0.72–6.20$). At the same time, the A/A genotype in the main group was found to be significantly lower than in the control group (59.7 versus 36.4% ; $\chi^2 = 8.6$; $P = 0.01$; $OR = 0.39$; $95\% CI = 0.21–0.73$). Replacing adenine with guanine A46G, the calculated relative chance of having this allele in patients of the examined groups was $OR = 1.0$; $95\% CI = 1.75–3.61$. The frequency of occurrence of the heterozygous A/G genotype of the Arg16Gly ADRB2 gene locus in the main group is higher compared to

the control group (50.0 versus 33.3% ; $\chi^2 = 4.5$; $P = 0.04$; $RR = 1.5$; $OR = 2.0$; $95\% CI = 1.05–3.79$).

Differences in the frequency of occurrence of allelic and genotypic variants of the Arg16Gly polymorphism in the ADRB2 gene showed that the G/G genotype was significantly more common in the group of RBO children compared to the control group (12.5 vs. 6.9% , respectively, $\chi^2 = 0.7$; $P = 0.41$; $RR = 1.8$; $OR = 1.9$; $95\% CI = 0.43–8.51$). At the same time, the same trend is observed in relation to carriers of the heterozygous A/G genotype of the Arg16Glu locus with a slight difference, in particular in the group of children with RBO, than in the control (45.8 versus 33.3% , respectively, $\chi^2 = 1.2$; $P = 0.28$; $OR = 1.7$, $95\% CI = 0.66–4.31$). A comparative analysis of the distribution of Arg16Gly alleles and genotypes in the ADRB2 gene between BA and control groups showed that the frequency of the Arg(A) allele was significantly higher in the group of healthy children (76.4%) than in the group with BA (60.7%); the frequency of the Arg G allele is more frequent in the group of children with AD (39.3 versus 23.6% , $\chi^2 = 6.3$; $p = 0.01$; $RR = 1.3$; $OR = 2.1$; $95\% CI = 1.17–3.72$); a high frequency of the A/G genotype was found compared to the control group (54.8 versus 33.3% , respectively, $\chi^2 = 5.03$; $P = 0.03$; $RR = 1.6$; $OR = 2.4$; $95\% CI = 1.12–5.24$); in genotype carriers an analysis of the distribution of the Arg16Gly ADRB2 gene polymorphism depending on the severity of RBO in children showed that the homozygous genotype A/A was most observed in the group of children with mild course ($64.3 \pm 12.8\%$), while the heterozygous genotype A/G ($45.83 \pm 10.2\%$) — with a moderate course; a severe course was found in carriers of the G/G mutation genotype ($44.7 \pm 7.3\%$). A/A showed an opposite trend.

Discussion

The results of the study of the clinical significance of polymorphic variants Arg16Gly of the ADRB2 gene with a therapeutic response to β_2 -agonists in children with RBO ($n = 85$) showed (Figure 1): high efficiency of salbutamol in $72.9 \pm 4.8\%$ and low efficiency in $27.1 \pm 4.8\%$ ($p < 0.05$); among children with high efficiency of salbutamol, carriers of Arg16Gly heterozygous genotype A/G ($48.4 \pm 6.4\%$) and homozygous A/A ($43.5 \pm 6.3\%$) were found in the largest number; low efficacy of salbutamol was found more often in carriers of the G/G mutation genotype ($56.5 \pm 10.3\%$) compared to the A/A ($26.1 \pm 9.1\%$) and AG ($17.4 \pm 7.9\%$) genotypes ($p < 0.05$).

In the group of children with RBO carriers of the Gln27Glu locus of the ADRB2 gene, low efficacy of

Table 1. The distribution frequency of allelic and genotypic variants of the rs1042713 (Arg16Gly) polymorphism of the ADRB2 gene among the examined groups of children

Group	Allele frequency		Frequency of genotype distribution		
	A, %	G, %	A/A, %	A/G, %	G/G, %
Main group ($n = 88$)	61.36	38.64*	36.36*	50.0*	13.64*
RBO	64.58	35.42*	41.67	45.83	12.5*
BA	60.71	39.29*	33.33*	54.76*	11.9*
Control group ($n = 72$)	76.39	23.61	59.72	33.33	6.94

Note: * — significant difference compared to the control group.

salbutamol was found in carriers of the G/G mutation genotype ($45.0 \pm 11.1 \%$) and heterozygous A/G genotype ($35.0 \pm 10.6 \%$) in relation to the A/A genotype ($20.0 \pm 8.9 \%$) ($p < 0.05$). Comparative analysis of the Arg16Gly locus of the ADRB2 gene showed high drug efficacy more often in patients with RBO carriers of the A/G genotype, compared with the group of children with AD carriers of the A/G genotype (48.4 vs. 23.7% ; $p < 0.05$). The low efficacy of salbutamol was found more often in carriers of the G/G genotype in patients with RBO (56.5%) compared with carriers of other genotypes. At the same time, in carriers of the G/G genotype of the Arg16Gly locus, low drug efficacy is observed more often in patients

with BA, compared with the group of children with RBO (72.3 vs. 56.5% ; $p < 0.001$). Among the patients with low drug efficacy were children with severe respiratory impairment in the Gln27Glu G/G ADRB2 gene variant, of which children with RBO (45.0%) and BA (47.5%). Thus, the identification of carriers of negative polymorphisms of the ADRB2 gene variants in children with BO will help to avoid ineffective treatment and will serve as the basis for prescribing alternative therapy.

A change in the functional activity of the β_2 -adrenergic receptor is associated with polymorphism of the ADRB2 gene and is associated with a low therapeutic response to β_2 -agonists. We carried out a comparative analysis of the clinical

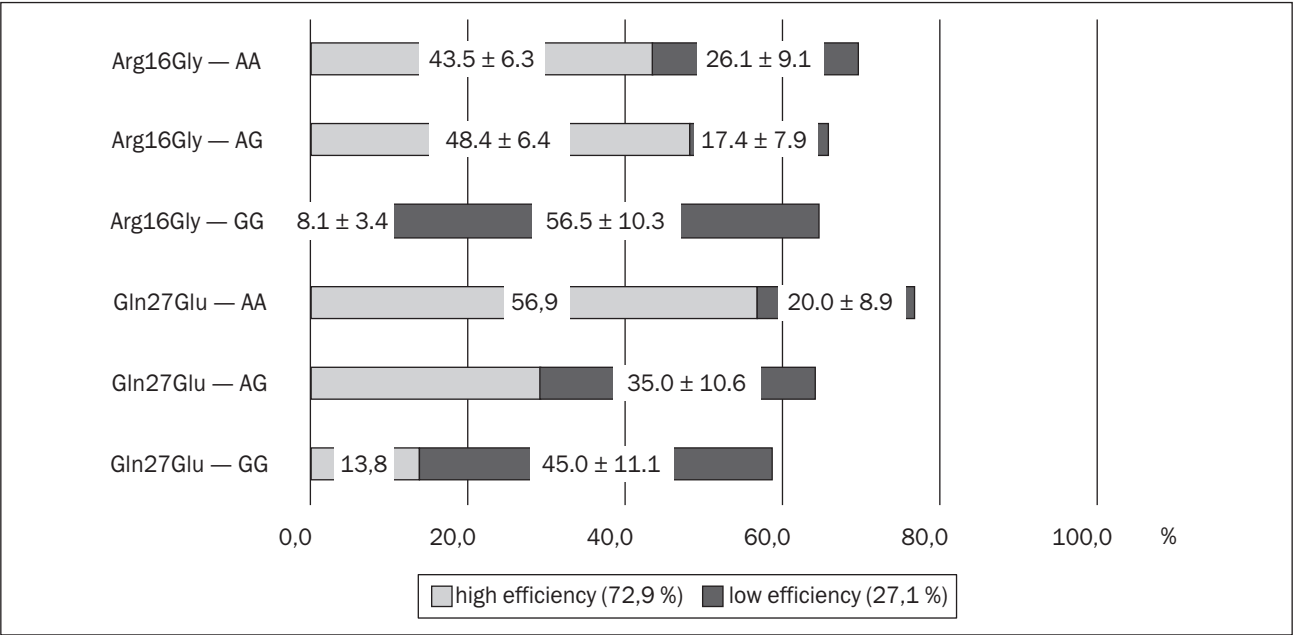


Figure 1. Polymorphism of Arg16Gly and Gln27Glu of the ADRB2 gene with a therapeutic response to β_2 -agonists in children with RB

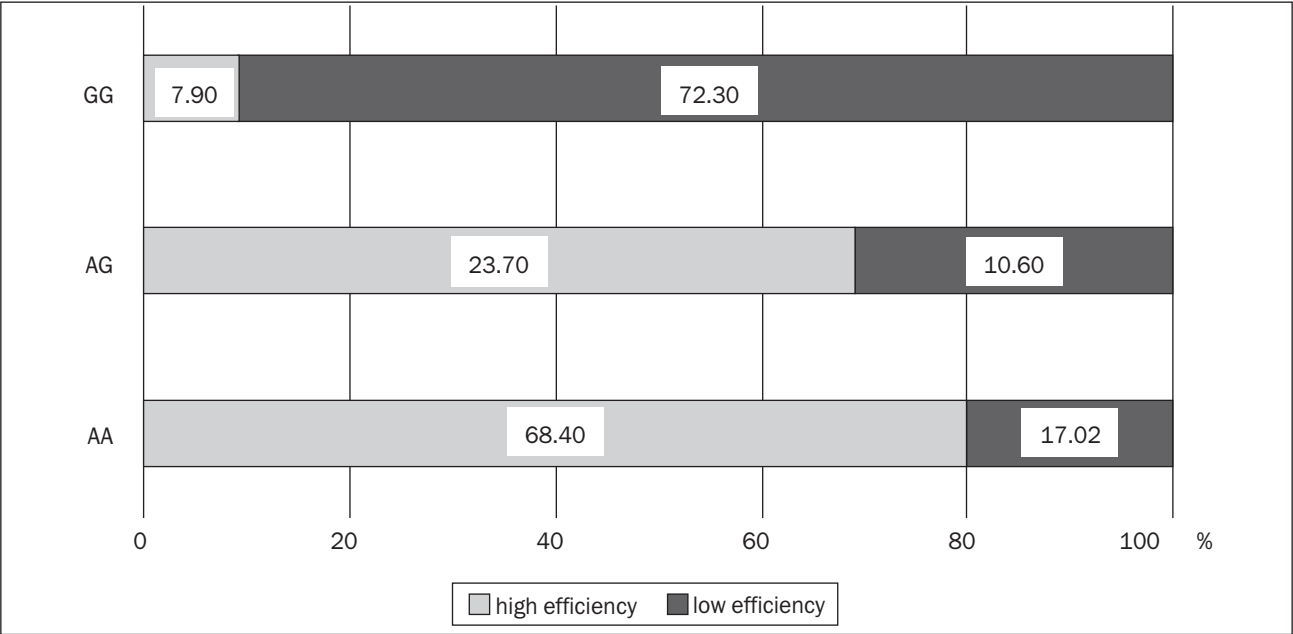


Figure 2. Arg16Gly polymorphism of the ADRB2 gene with a therapeutic response to β_2 -agonists in children with BA

significance of ADRB2 gene loci polymorphism with therapeutic response to β_2 -agonists in children with BA (Figure 2).

In carriers of the Arg16Gly locus of the ADRB2 gene, spirometry and a provocative test in the group of children with AD revealed the effectiveness of salbutamol in 47 (55.3 %) children, while in 38 (44.7 %) children, the effectiveness was low. Among children with high efficiency of salbutamol, representatives of the heterozygous genotype A/G (72.3 %) of the Arg16Gly locus of the ADRB2 gene were found in the greatest number, which is significantly lower compared to other genotypes A/A (17.0 %) and G/G (10.6 %) ($p < 0.05$).

The high reversibility of BO, therefore, the high efficiency of salbutamol in the group of BA patients was found in the largest number in carriers of the homozygous A/A genotype (68.4 %) of the Arg16Gly locus. The mutation genotype was found significantly less frequently in this group of children compared to representatives of other genotypes, in particular G/G (7.9 %) ($p < 0.05$). Therefore, in children with AD, carriers of the homozygous A/A genotype of the Arg16Gly locus of the ADRB2 gene have a high efficiency of therapy, and representatives of the G/G genotype (72.3 %) have a low efficiency of using salbutamol in therapy. A large number of scientific studies are devoted to the study of the rs1042713A>G polymorphic variant of the ADRB2 gene and its significance in the development of BA. For example, the results of studies in children of Russian ethnicity of the allele rs1042713 genotype G/G of the ADRB2 gene were associated with a low effect of therapy with short-acting β_2 -agonists. Our data are consistent with the results of studies by scientists in whom the rs1042713*G/G allele genotype of the ADRB2 gene led to the development of a severe course of BA. In patients from USA ADRB2*rs1042713 allele of the A/A genotype was found to be associated with low respiratory function compared with patients who were carriers of the homozygous rs1042713*G allele of the ADRB2 gene.

Thus, the predictor role of the rs1042713 (Arg16Gly) polymorphic locus was determined in carriers of the unfavorable 46G allele of the G/G genotype of the ADRB2 gene, which was a genetic marker of children's predisposition to RBO and AD in children. Children with the G/G genotype of the Arg16Gly locus of the ADRB2 gene are at risk for severe RBO and AD in children. Children with RBO carriers (Arg16Gly) of the homozygous G/G genotype have a high frequency of relapses of RBO against the background of ARVI and are at risk of developing BA. Significant risk factors for the formation of RBO in children are: age from 3 to 6 years, male sex, frequent ARVI in history, early episode of primary BO, concomitant allergic pathology; anemia and ARVI in mothers in the antenatal period, birth asphyxia; early transition to artificial feeding; diseases of the ENT organs. Carriers of the Arg16Gly locus of the G/G mutation genotype in males and carriers of the Gln27Glu locus of the heterozygous A/G genotype in females are more likely to develop RBO.

Conclusions

Our studies have shown that in the group of children with RBO carriers of the Arg16Gly locus, high efficacy (72.9 %) of salbutamol was found in the greatest amount in carriers

of the A/G and A/A genotypes, while low efficacy (27.1 %) was found in carriers of the G/G genotype (56.5 %) of the ADRB2 gene. The same trend was noted among patients with AD, while low efficiency was noted more often among carriers of the Arg16Gly locus with G/G genotype. At the same time, SNP substitutions of A46G and C79G nucleotides affected the synthesis of partner proteins, and amino acid substitution in proteins was localized near binding to ligands and reduced the effectiveness of salbutamol to the corresponding mutant receptor.

Thus, the contradictory results of studies in different populations prove the relevance of studying the association of ADRB2 gene polymorphism in children of Uzbek ethnicity. Evaluation of the clinical significance of the ADRB2 gene polymorphism with a therapeutic response to β_2 -agonists in children with recurrent bronchial obstruction should be carried out for personalization and alternative therapy.

References

1. Адамуров А.Е., Русакова Е.А. Prediction of the individual risk of bronchial obstruction in acute bronchitis in infants. *Child health*. 2015. T. 60. № 1. P. 55-60.
2. Alekseeva O.V. Optimization of differential diagnosis of recurrent bronchopulmonary pathology in children. *Siberian Medical Journal. Irkutsk*. 2013. T. 117. No. 2. S. 037-041.
3. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Pinelis V.G., Tjumenceva E.S. Pharmacogenetics and individualized approach to the treatment of bronchial asthma. *Bulletin of Siberian medicine*. 2017. № 16 (2). S. 20-31.
4. Voropaev E.V., Ruzanov D.Yu., Osipkina O.V. Association of MDR1, ADRB2, and IL-13 gene polymorphisms with the development of resistant bronchial asthma. *Problems of health and ecology*. 2018. № 2. P. 50-5.
5. Zhukova O.V. Model of the formation of bronchial asthma in children suffering from acute and recurrent obstructive bronchitis. *Siberian medical journal. Irkutsk*. 2016. T. 145. No. 6. P. 22-27.
6. Zakirova U.I. Predicting the risk of developing bronchial asthma in children of the Uzbek population. *Problems of biology and medicine. Samarkand*. 2021. № 1. P. 104-107.
7. Kulikov E.S., Ogorodova L.M., Frejdn M.B., Deev I.A., Selivanova P.A., Fedosenko S.V. Molecular and pharmacogenetic mechanisms of severe bronchial asthma. *Vestnik RAMN*. 2013. № 3. P. 15-23.
8. Kytikova O.Ju., Gvozdenko T.A., Antonjuk M.V. Modern aspects of the prevalence of bronchopulmonary diseases. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2017. No. 64. P. 94-100.
9. Liang S.Q. Beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene polymorphisms and the risk of asthma: a meta-analysis of case-control studies. *PLoS. One*. 2014. Vol. 9(8). P. 104-488.
10. Livshits L.A. et al. Polymorphism of the adrb2 gene as a factor of hereditary susceptibility to the development of asthma and response to salbutamol therapy. *Perinatologiya i pediatriya*. 2019. № 2(78). P. 38-45.
11. Shah N.J. et al. Effect of ADRB2 (adrenergic receptor β_2) gene polymorphisms on the occurrence of asthma and on the response to nebulized salbutamol in South Indian patients with bronchial asthma. *J. Asthma*. 2015. Vol. 52(8). P. 755-762.

Received 10.03.2022

Revised 20.03.2022

Accepted 01.04.2022 ■

Information about authors

I.A. Karimdzhanov, MD, PhD, Dsc, Professor, Head of the Department of children diseases 2, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan; tel. (+998) 903515346; e-mail: dr.ilhomjon@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9356-4870>

U.I. Zakirova, MD, PhD, Dsc, Associate Professor at the Department of children diseases 2, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan; tel. (+998) 903181805; e-mail: umidazakirova765@gmail.com

G.A. Yusupova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of children diseases 2, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan; tel. (+998) 933760330; <https://orcid.org/0000-0002-9992-9404>

U.N. Karimova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of children diseases 2, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan; tel. (+998) 935416774; e-mail: umidakarimova971@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2610-8381>

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.

Karimdzhanov I.A., Zakirova U.I., Yusupova G.A., Karimova U.N.

Ташкентська медична академія, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

Роль асоціації поліморфізму гена ADRB2 з терапевтичною відповіддю на β 2-агоністи в дітей із повторною бронхіальною обструкцією

Резюме. Актуальність. Вивчення впливу препаратів на молекулярно-генетичному рівні при рецидивуючому перебігу бронхіальної обструкції (РБО) у дітей покращило розуміння патогенезу захворювання та дало змогу краще охарактеризувати надійність використання в терапії. **Метою дослідження** була оцінка клінічної значущості поліморфізму локусів Arg16Gly гена ADRB2 з терапевтичною відповіддю на β 2-агоністи у дітей з РБО узбецької національності. **Матеріали та методи.** Обстежені 88 пацієнтів віком від 6 до 15 років із рецидивуючою бронхіальною обструкцією та бронхіальною астмою (БА) з поліморфізмом локусів гена ADRB2 та визначена ефективність салбутамолу в цих групах пацієнтів. **Результати.** Результати дослідження значущості поліморфізму локусу Arg16Gly гена ADRB2 з терапевтичною відповіддю на β 2-агоністи у дітей з РБО показали високу

ефективність салбутамолу у 72,9 % дітей, серед яких у найбільшій кількості виявлені генотипи представників A/G та A/A. При цьому низька ефективність салбутамолу виявлена в найбільшій кількості у носіїв мутаційного генотипу G/G локусу Arg16Gly гена ADRB2. **Висновки.** Визначена предикторна роль поліморфного локусу rs1042713 (Arg16Gly) у носіїв несприятливої алелі 46G генотипу G/G гена ADRB2, який був генетичним маркером схильності дітей до РБО та БА. Діти з генотипом G/G локусу Arg16Gly гена ADRB2 знаходяться в групі ризику тяжких РБО та БА. Діти, які є носіями Arg16Gly гомозиготного генотипу G/G, мають високу частоту рецидивів РБО на фоні ГРВІ та мають ризик розвитку БА.

Ключові слова: бронхіт; обструкція; ген ADRB2; β 2-агоністи; діти

Негативні наслідки впливу вторинного тютюнового диму на здоров'я дітей перших п'яти років життя

Резюме. Актуальність. Значна поширеність куріння серед дорослого населення передбачає майже неминучий вплив вторинного тютюнового диму (ВТД) на дітей і дорослих, які не курять. Негативні наслідки впливу ВТД найбільш виражені в дітей раннього віку, особливо в сім'ях, де курцем є мати. **Мета:** оцінити наслідки пренатального й постнатального впливу ВТД на дітей перших п'яти років життя. **Матеріали та методи.** За допомогою online self-reported опитувальника було проанкетовано 520 сімей з дітьми. З аналізу були виключені сім'ї, у яких діти народилися глибоко недоношеними (3–4-й ступінь) і мали спадкові захворювання бронхолегеневої системи. Під час аналізу всі діти ($n = 414$; 55,07 % хлопчиків і 44,93 % дівчат, середній вік $36,38 \pm 7,19$ місяця) були розподілені залежно від експозиції ВТД. В основну групу увійшло 186 дітей, які зазнали впливу ВТД, а в контрольну — 228 дітей без експозиції ВТД. **Результати.** Усього пренатального впливу ВТД зазнали 22,46 % дітей. Куріння вагітної жінки значуще підвищувало ймовірність народження дитини із затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) (співвідношення шансів (СШ) 2,43 [95% довірчий інтервал (ДІ) 1,07–5,52]). Постнатальний вплив ВТД було зафіксовано в 56,52 % дітей. Ці діти вірогідно частіше перебували на штучному вигодовуванні (СШ 1,75 [95% ДІ 1,15–2,65]). Частоту штучного вигодовування вірогідно значуще підвищувало використання матерями як традиційних тютюнових виробів, так і електронних систем доставки нікотину (СШ 2,10 і 2,99 відповідно). Куріння в сім'ї виключно матері підвищувало ризик частих гострих респіраторних вірусних захворювань (ГРВІ) на 3-му році життя дитини більше ніж у півтора рази (СШ 1,60 [95% ДІ 1,01–2,60]). Куріння будь-кого в домогосподарстві підвищувало ймовірність розвитку бронхообструктивного синдрому (БОС) під час ГРВІ у дитини в 1,61 рази, тоді як куріння виключно матері — у 2,88 рази. У підгрупі дітей, матері яких курили електронні прилади доставки нікотину, фіксувалося підвищення ризику частих ГРВІ (СШ 3,25 [95% ДІ 1,68–6,28]). Вживання традиційних тютюнових виробів і електронних систем доставки нікотину як матерями, так і іншими членами родини значно впливало на ризик розвитку БОС у дітей під час респіраторних захворювань. **Висновки.** Куріння жінки під час вагітності в досліджуваній когорті є доведеним фактором ризику народження дитини із ЗВУР. Куріння в домогосподарстві статистично вірогідно впливає на частоту й ймовірність розвитку БОС у дітей перших п'яти років життя незалежно від типів тютюнових виробів. Найбільшим цей ризик є тоді, коли в родині курить мати.

Ключові слова: вторинний тютюновий дим; респіраторні симптоми; діти; вплив

Вступ

Поширеність куріння серед дорослого населення як в Україні, так і в усьому світі все ще залишається значною, незважаючи на досягнутий успіх у межах Рамкової конвенції ВООЗ з боротьби проти тютюну. Це передбачає майже неминучий вплив вторинного тютюнового диму (ВТД) на дітей і дорослих, які не

курять [1–4]. Вторинний тютюновий дим (пасивне куріння; дим навколишнього середовища) є сумішшю диму від кінчика сигарети або іншого тютюнового виробу, що тліє (побічного), і диму, що видихається курцем (основного). Переважним компонентом ВТД є побічний дим, який, на відміну від основного диму, утворюється в умовах більш низької температури й

містить у собі більші концентрації токсичних хімічних сполук, таких як нікотин, окис вуглецю та ін. Окрім ВТД існує також термін «третинний тютюновий дим», що використовується для позначення компонентів диму та їх метаболітів, які осаджуються на поверхнях [5]. Існує гіпотеза, що ці компоненти можуть всмоктуватися через шкіру, проковтуватися або вдихатися разом з пилом, однак потенційні наслідки для здоров'я третинного тютюнового диму продовжують вивчатися.

ВТД, який містить понад 250 шкідливих і понад 60 канцерогенних хімічних речовин, усе частіше розглядається як пряма причина розвитку неінфекційних захворювань серед осіб, які не є активними курцями [6].

За даними ВООЗ, майже половина всіх дітей у світі піддається впливу пасивного куріння, а 65 000 дітей щорічно помирають від хвороб, пов'язаних із ВТД. Найчастіше впливу ВТД діти зазнають вдома. Так, у США понад 40 % дітей віком до 1 року мешкають у будинках хоча б з одним курцем, а в Європі поширеність домашнього впливу ВТД на дітей раннього віку коливається від 10 до 60 % залежно від країни. Негативні наслідки впливу ВТД найбільш виражені в дітей перших п'яти років життя, особливо в сім'ях, де курцем є мати [7, 8]. Висока чутливість до пасивного куріння в дітей молодшого віку обумовлена фізіологічними особливостями їх організму (більші частота дихання й відносна площа легеневої поверхні, функціональна незрілість адренорецепторів гладких м'язів бронхів, нижча здатність до детоксикації канцерогенних хімічних речовин). Окрім того, діти залежні від дорослих, що передбачає постійний контакт із родичами, які курять; вони не здатні контролювати домашнє й соціальне середовище, а також свідомо уникати місць з високою концентрацією тютюнового диму, що також робить їх особливо сприйнятливими до впливу ВТД.

Можна виділити два шляхи негативного впливу тютюнового диму на здоров'я дитини: вплив на плід, якщо вагітна активно курить або експонована ВТД, і вплив ВТД на дитину після народження, якщо вона зростає під одним дахом з курцями. Однак пренатальну й постнатальну експозицію ВТД у дитини раннього віку складно відокремити, тому що в більшості випадків жінка або люди з її найближчого оточення не припиняють курити після народження дитини [9].

За результатами декількох метааналізів зарубіжних досліджень, активне куріння вагітної асоціюється з дворазовим збільшенням ризику мертвонародження (відносний ризик (ВР) 1,46 [95% довірчий інтервал (ДІ) 1,38–1,54]), значним ризиком передчасного розриву плодових оболонок і передчасних пологів (< 37 тижнів гестації) і помірним ризиком випадків викиднів (ВР 1,23 [95% ДІ 1,16–1,30]). Куріння жінки під час вагітності також було визначальним фактором низької ваги при народженні (< 2500 г) і народження дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) (ВР від 1,3 до 10,0) [10–12]. Вплив ВТД на вагітну жінку, яка не курить, хоча і меншого ступеня, також доведено асоціюється з патологічними станами перинатального періоду [13–15].

Говорячи про постнатальні наслідки впливу пасивного куріння на дитину, слід відмітити доведений зв'язок між ВТД і збільшенням частоти й тривалості патологічних симптомів з боку дихальної системи в дітей, таких як кашель, відходження мокроти й свистячі хрипи (візинг) (співвідношення шансів (СШ) від 1,23 до 1,5) [16]. Найвищий ризик патології дихальної системи спостерігався в дітей, у сім'ях яких курили обидва батьки. Вплив ВТД вірогідно підвищує ризик захворювань нижніх дихальних шляхів, а саме бронхіту й пневмонії (СШ 1,70 [95% ДІ 1,56–1,84]), а також посилює тяжкість перебігу респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції в дітей першого року життя [17, 18]. Встановлено, що пасивне куріння пов'язане зі збільшенням поширеності й тяжкості бронхіальної астми й візингу в дітей [16, 17, 19]. Об'єднані дані систематичного огляду демонструють, що анте- і постнатальний вплив ВТД підвищує ризик розвитку бронхіальної астми на 20–85 %, особливо в дітей до двох років за умови куріння матері під час вагітності [20].

Пасивне куріння негативно впливає на частоту рецидивуючої інфекції середнього вуха, підвищуючи ризик виникнення на 30–46 % [21, 22]. ВТД вірогідно пов'язаний з розвитком хронічного риносинуситу й карієсу зубів у дітей [23, 24]. Доведено, що діти, які експоновані ВТД, частіше звертаються по допомогу в медичні заклади, а також довше знаходяться на госпітальному лікуванні [25].

Дані про значний вплив пасивного куріння роблять актуальним порівняння різних варіантів інтенсивності контакту дитини з ВТД (куріння матері до і після вагітності, куріння інших членів сім'ї, що перебувають під одним дахом з дитиною). Актуальним також є вивчення впливу ВТД від новітніх пристроїв доставки нікотину з огляду на зростаючу популярність останніх.

Мета дослідження: оцінити наслідки пренатального й постнатального впливу ВТД у дітей перших п'яти років життя.

Матеріали та методи

Для оцінювання несприятливих наслідків домашнього впливу ВТД на дітей перших п'яти років життя в рамках роботи школи здорової дитини, що функціонує на базі педіатричної клініки Одеського національного медичного університету, у ресурсі Google Forms був розроблений online self-reported опитувальник. Опитувальник («Анкета для батьків дітей перших п'яти років життя») складався з трьох доменів. Перший домен містив питання щодо даних раннього анамнезу й вигодовування дитини на першому році життя. У другій домен увійшли питання стосовно захворюваності дитини й особливостей перебігу в неї захворювань органів дихання, непереносимості дитиною певних харчових продуктів, а також даних сімейного алергологічного анамнезу. У третьому домені батьки надавали дані щодо соціального статусу родини, який визначався віком батьків, рівнями освіти й доходу, кількістю членів сім'ї в домогосподарстві й місцем мешкання родини. Рівень доходу самостійно визначався респондентами як низький, середній або високий. Питання третього

домену також охоплювали історію вживання членами сім'ї тютюнових продуктів, включно із сучасними девайсами доставки нікотину.

В опитуванні взяли участь 520 респондентів. Критерієм включення в дослідження був вік дитини в сім'ї менше за 5 років; анкети з даними дітей, які народилися глибоко недоношеними (3–4-й ступінь) і мали спадкові захворювання бронхолегеневої системи, були виключені з аналізу. Усього протягом дослідження було проаналізовано 414 анкет, які відповідали критеріям включення й виключення. Під час аналізу даних усі діти були розподілені на дві групи залежно від експозиції ВТД. У першу (основну — ОГ) групу увійшло 186 дітей, які зазнали впливу ВТД на будь-якому етапі свого розвитку. У другу (контрольну — КГ) — 228 дітей без експозиції ВТД. Також основна група була розподілена на підгрупи залежно від періоду впливу ВТД, тобто пре- і постнатальний, а також залежно від того, хто курив поряд з дитиною — тільки мати, тільки батько або інші родичі або мати й родичі разом. Ми визначили пренатальний вплив ВТД на дитину як викурювання матір'ю принаймні однієї сигарети щодня протягом понад 6 місяців до початку вагітності й під час вагітності. Присутність постнатальної експозиції ВТД на дитину визначалась як викурювання матір'ю принаймні однієї сигарети щодня після народження дитини і/або куріння інших родичів у домогосподарстві.

Наявність наслідків пренатального впливу ВТД на дитину визначалась як народження дитини передчасно, а також присутність у дитини затримки внутрішньоутробного розвитку. Ми визначили дитину зі ЗВУР як дитину, яка народилася з масою тіла менше за 10-й перцентиль за шкалою Фентона. Постнатальний вплив ВТД на дитину оцінювався за частотою гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) та госпіталізацій дитини з приводу цих захворювань на 1, 2 і 3-му роках життя, а також за частотою захворювань дихальної системи, ускладнених бронхообструктивним синдромом (БОС). БОС вважався присутнім, якщо в анкеті на питання «Чи спостерігали ви коли-небудь порушення дихання (задишку і/або свистячі (дистанційні) хрипи) під час ГРВІ у вашої дитини?» респондент давав позитивну відповідь і/або запис про цей стан був присутній у медичній документації дитини.

Аналіз даних здійснювався за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.0 (серійний номер AXXR712 D833214FAN5). У цьому дослідженні дані були описані як поширеність (абсолютні й відносні показники) для якісних змінних, а також середні показники, стандартні відхилення (SD) або медіана для кількісних змінних. Т-критерій Стюдента застосовувався для виявлення статистично значущої різниці в кількісних показниках (вага, довжина тіла, гестаційний вік дітей при народженні, вік переходу на штучне вигодовування, захворюваність і частота госпіталізацій) між групами. Проведено монофакторний аналіз з розрахунком співвідношення шансів і 95% довірчого інтервалу поширеності несприятливих наслідків у дітей, які зазнали й не зазнали пренатального й постнатального впливу сигаретного диму, а також для вивчен-

ня ролі ВТД як фактора розвитку пре- і постнатальних негативних наслідків для здоров'я дитини. Значущість фактора визначали при значенні СШ і його 95% ДІ понад 1.

Анкетування, обробку персональних даних, використаних при проведенні дослідження, здійснювали з урахуванням усіх етичних норм і стандартів, що стосуються проведення клінічних досліджень. Від усіх учасників була отримана письмова інформована згода на участь в опитуванні. Дослідження цілком відповідало етичним принципам Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження».

Результати

Співвідношення хлопчиків і дівчаток у досліджуваній когорті було 228 проти 186 (55,07 і 44,93 % відповідно). Середній вік дітей під час анкетування дорівнював $36,38 \pm 7,19$ (від 18 до 53) місяця, середній вік батьків — $30,80 \pm 4,24$ року. Середній розмір домогосподарства становив 4 особи й варіював від 2 до 6 мешканців. Респонденти переважно мали середній рівень достатку (77,54 [95% ДІ 73,27–81,29] %) і були мешканцями міста (98,39 [95% ДІ 95,37–99,45] %). 62,32 % дітей відвідували дитячі організовані колективи. Основна й контрольна групи дослідження були порівнянними за переліченими ознаками, окрім розподілу за рівнем освіти. У КГ статистично значуща більшість матерів мала вищий рівень освіти порівняно з ОГ (93,86 [95% ДІ 89,96–96,31] % проти 83,87 [95% ДІ 77,91–88,46] % відповідно).

Загалом пренатального впливу ВТД зазнали 93 (22,46 %) дитини, у майже половини з яких ($n = 45$; 48,39 %) матері курили як до, так і під час вагітності. У дітей з пренатальною експозицією ВТД середній гестаційний вік становив $39,19 \pm 1,34$ тижня, середня маса тіла при народженні — $3424,84 \pm 480,09$ г, а середня довжина тіла — $53,29 \pm 2,93$ см. Показники фізичного розвитку й гестаційний вік новонароджених дітей, пренатально експонованих ВТД, не мали статистично значущих відмінностей порівняно з КГ. У підгрупі пренатального впливу тютюнового диму частка дітей, народжених передчасно, становила 3,23 % (95% ДІ 1,10–9,06 %; $n = 3$), а дітей із ЗВУР — 12,90 % (95% ДІ 7,54–21,21 %; $n = 12$), що також статистично вірогідно не відрізнялось від КГ. Однак аналіз даних залежно від періоду пренатального впливу ВТД, тобто тільки до або під час вагітності, показав, що куріння вагітної жінки значуще підвищувало ймовірність народження дитини зі ЗВУР (СШ 2,43 [95% ДІ 1,07–5,52]) порівняно з КГ. Було відзначено, що куріння матері під час вагітності призводить до зниження середньої маси тіла дитини при народженні майже на 350 г, однак статистична значущість цієї різниці не була підтверджена t-критерієм Стюдента. Ми не зафіксували вірогідної різниці між КГ і групами жінок, які курили й не курили під час вагітності, щодо ризику передчасних пологів (табл. 1).

Постнатальний вплив ВТД було зафіксовано в 56,52 % дітей ($n = 180$). Порівняно з КГ діти з постнатальною експозицією ВТД майже вдвічі частіше пере-

бували на штучному вигодовуванні (СШ 1,75 [95% ДІ 1,15–2,65]) з вірогідно меншим середнім віком переходу на адаптовані молочні суміші ($p < 0,01$). Більша частка дітей на штучному вигодовуванні зберігалась і при розподілі дітей на підгрупи залежно від того, хто саме кури в домогосподарстві. Частота використання адаптованих сумішей не відрізнялась від такої у КГ, якщо в домогосподарстві курили тільки родичі, але була значно вище, якщо тютюнові продукти використовували як мати, так і родичі (СШ 2,3 [95% ДІ 1,41–2,3]). У всіх сім'ях, у яких після народження дитини курила виключно мати, для годування використовувалися адаптовані молочні суміші.

У підгрупі постнатального впливу ВТД порівняно з КГ не було зафіксовано статистично значущої різниці в захворюваності дітей на ГРВІ на 1, 2 і 3-му роках життя. Однак у підгрупі дітей, у яких після народження дитини курила виключно мати, ризик розвитку ГРВІ понад 4 рази на рік на 3-му році життя підвищувався більше ніж у півтора рази (СШ 1,66 [95% ДІ 1,02–2,70]). Серед дітей з постнатальною експозицією ВТД частота захворювань дихальної системи, ускладнених БОС, становила 26,67 [95% ДІ 20,74–33,57] %, а в підгрупі куріння матерів досягала 39,39 [95% ДІ 30,34–49,24] %. Куріння будь-кого в домогосподарстві підвищувало ймовір-

ність розвитку БОС під час ГРВІ у дитини в 1,61 (95% ДІ 1,01–2,58) раз, тоді як куріння виключно матері призводило до майже триразового збільшення ризику БОС (СШ 2,88 [1,70–4,86]) порівняно з КГ (табл. 2). Ми не зафіксували статистично значущої різниці в частоті госпіталізацій із приводу респіраторних захворювань серед дітей, постнатально експонованих ВТД.

За даними нашого дослідження, використання як традиційних тютюнових виробів, так і електронних систем доставки нікотину матерями після вагітності вірогідно значуще підвищувало частоту штучного вигодовування (СШ 2,10 [95% ДІ 1,14–3,86] і 2,99 [95% ДІ 1,56–5,76] відповідно). У підгрупі дітей, матері яких курили електронні прилади доставки нікотину, фіксувалося підвищення ризику частих ГРВІ (СШ 3,25 [95% ДІ 1,68–6,28]). Слід зазначити, що вживання традиційних тютюнових виробів і електронних систем доставки нікотину як матерями, так і іншими членами родини значно впливало на ризик розвитку БОС у дітей під час респіраторних захворювань (табл. 3).

Обговорення

У нашому дослідженні, як і в більшості наукових робіт, вживання тютюнових продуктів вагітними жінками було пов'язане з несприятливими наслідками вагіт-

Таблиця 1. Показники фізичного розвитку й гестаційний вік новонароджених дітей, які зазнали пренатального впливу ВТД, залежно від періоду експозиції

Показник	КГ — неекспоновані діти (n = 228)	Мати курила до вагітності (n = 93)	Мати курила під час вагітності (n = 45)
Середня маса тіла при народженні (г) ± SD	3351,51 ± 568,97	3424,84 ± 480,09	3005,33 ± 454,64
Середня довжина тіла при народженні (см) ± SD	52,32 ± 3,69	53,29 ± 2,56	50,20 ± 3,03
Середній вік гестації (міс.) ± SD	39,08 ± 1,76	39,19 ± 1,34	38,13 ± 1,52
Недоношеність, n (%) [95% ДІ]	21 (9,21) [6,10–13,67]	3 (3,23) [1,10–9,06]	3 (6,67) [2,29–17,86]
ЗВУР, n (%) [95% ДІ]	24 (10,53) [7,18–15,18]	9 (9,68) [5,18–17,38]	10 (22,22)* [12,54–36,27]

Примітка: * — є вірогідна статистична різниця, $p \leq 0,05$.

Таблиця 2. Порівняння частоти ГРВІ та респіраторних захворювань з БОС у дітей, експонованих і неекспонованих ВТД, n (%) [95% ДІ]

Досліджуваний фактор	КГ — неекспоновані діти (n = 228)	Постнатальний вплив (n = 180)	Куріння матері після вагітності (n = 99)	Куріння в родині (n = 177)
ГРЗ в 1 рік > 4 рази	3 (1,32) [0,45–3,80]	3 (1,67) [0,57–4,48]	3 (3,03) [1,04–8,53]	3 (1,69) [0,58–4,86]
ГРЗ у 2 роки > 4 рази	36 (15,79) [11,63–21,08]	24 (13,33) [9,13–19,07]	18 (18,18) [11,82–26,92]	21 (11,86) [7,89–17,46]
ГРЗ у 3 роки > 4 рази	72 (31,58) [25,89–37,88]	60 (33,33) [26,86–40,50]	43 (43,43)* [33,15–52,26]	57 (32,20) [25,76–39,40]
БОС під час ГРВІ	42 (18,42) [13,93–23,96]	48 (26,67)* [20,74–33,57]	39 (39,39)* [30,34–49,24]	45 (25,42) [19,58–32,31]

Примітка: * — є вірогідна статистична різниця, $p \leq 0,05$.

Таблиця 3. Постнатальний вплив ВТД на дітей від традиційних тютюнових виробів та електронних систем доставки нікотину, n (%) [95% ДІ]

Досліджуваний фактор	КГ — неекспоновані діти (n = 228)	Мати: електронні пристрої доставки тютюну (n = 45)	Мати: традиційні тютюнові вироби (n = 54)	Родичі: електронні пристрої доставки тютюну (n = 24)	Родичі: традиційні тютюнові вироби (n = 153)
Штучне вигодовування	63 (27,63) [22,23–33,77]	24 (53,33)* [39,08–67,06]	24 (44,44)* [32,00–57,62]	3 (12,50) [4,34–31,00]	66 (43,14)* [35,55–51,06]
ГРВІ в 1 рік > 4 рази	3 (1,32) [0,45–3,80]	0	3 (5,56) [1,91–15,11]	0	3 (1,96) [0,67–5,61]
ГРВІ в 2 роки > 4 рази	36 (15,79) [11,63–21,08]	12 (26,67) [15,96–41,04]	6 (11,11) [5,19–22,19]	6 (25,00) [12,00–44,90]	15 (9,80) [6,03–15,55]
ГРВІ в 3 роки > 4 рази	72 (31,58) [25,89–37,88]	27 (60,00)* [45,45–72,98]	15 (27,78) [17,62–40,89]	9 (37,50) [21,16–57,29]	48 (31,37) [24,55–39,10]
БОС під час ГРВІ	42 (18,42) [13,93–23,96]	15 (33,33)* [21,36–47,93]	24 (44,44)* [32,00–57,62]	3 (12,50) [4,34–31,00]	42 (27,45)* [21,00–35,01]

Примітка: * — є вірогідна статистична різниця, $p \leq 0,05$.

ності, такими як ЗВУР і зменшення середньої маси тіла при народженні. Нами не було виявлено статистично вірогідної різниці в частоті передчасних пологів у групах і підгрупах дослідження [26–28]. Більшість наших результатів щодо постнатальних наслідків впливу ВТД на дитину збігаються з даними досліджень, що свідчать про підвищення ризику респіраторних захворювань, а також станів, які супроводжуються патологічними симптомами з боку дихальної системи у дітей, таких як задишка або свистячі хрипи (візінг) [29–31]. Слід зазначити, що в нашому дослідженні на частоту ГРВІ, а також респіраторних захворювань, ускладнених БОС, не впливало відвідування дитиною організованих дитячих колективів. За нашими даними, вживання тютюнових виробів також асоціюється з відмовою від грудного вигодовування дитини й раннім використанням адаптованих молочних сумішей [32, 33]. На нашу думку, постнатальні негативні наслідки експозиції ВТД можуть бути як обумовлені прямою дією компонентів тютюнового диму на дитину, так і опосередковано пов'язані з раннім штучним вигодовуванням. На відміну від інших досліджень нами не було доведено впливу ВТД на частоту госпіталізацій дитини.

Висновки

1. Куріння жінки під час вагітності в досліджуваній когорті є доведеним фактором ризику народження дитини зі ЗВУР (СШ 2,43 [95% ДІ 1,07–5,52]).

2. Куріння в домогосподарстві статистично вірогідно впливає на частоту й імовірність розвитку БОС у дітей перших п'яти років життя. Найбільший вплив на ризик розвитку БОС під час респіраторних захворювань у дитини має куріння матері (СШ 2,88 [95% ДІ 1,70–4,86]).

3. Використання сучасних електронних пристроїв доставки нікотину не знижує ризику розвитку захворювань, що супроводжуються БОС, у дитини. Як і у випадках куріння традиційних тютюнових виробів, най-

більший вплив на здоров'я дитини перших п'яти років життя має використання таких приладів матер'ю (СШ 2,99 [95% ДІ 1,56–5,76]).

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Довідь ВООЗ про глобальну тютюнову епідемію. 2015. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204170/9789289055925-rus.pdf?sequence=3&isAllowed=y>.
2. Глобальне опитування дорослих щодо вживання тютюну: звіт. Україна, 2017. https://moz.gov.ua/uploads/1/8545-full_report_gats_ukraine_2017_ukr.pdf.
3. Eriksen M., Mackay J., Schluger N., Gomeshtapeh F., Drope J. The tobacco atlas. 5th ed. Atlanta, GA: American Cancer Society; New York, NY: World Lung Foundation; 2015. www.tobaccoatlas.org.
4. Chuanwei M., Emerald G.H., Zilin L., Min Z., Yajun L., Bo X. Global trends in the prevalence of secondhand smoke exposure among adolescents aged 12–16 years from 1999 to 2018: an analysis of repeated cross-sectional surveys. *The Lancet*. 2021. 9(12). e1667–e1678. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00365-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00365-X).
5. Matt G., Quintana P., Destailats H., Gundel L., Sleiman M., Singer B.C. et al. Thirdhand Tobacco Smoke: Emerging Evidence and Arguments for a Multidisciplinary Research Agenda. *Environmental Health Perspectives*. 2011. 9(119). doi: 10.1289/ehp.1103500.
6. Raghuveer G., White D.A., Hayman L., Woo J., Villafane J., Cellermaier D. et al. Cardiovascular Consequences of Childhood Secondhand Tobacco Smoke Exposure: Prevailing Evidence, Burden, and Racial and Socioeconomic Disparities: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016. 134(16). e336–e359. doi: 10.1161/CIR.0000000000000443.
7. Hawkins S.S., Berkman L. Identifying infants at high-risk for second-hand smoke exposure. *Child: care, health and development*. 2014. 40(3). 441–445. doi: 10.1111/cch.12058.
8. Oberg M., Jaakkola M.S., Woodward A., Peruga A., Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand

smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011. 377(9760). 139-46. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61388-8.

9. Levine M.D., Cheng Y., Marcus M.D., Kalarchian M.A., Emery R.L. Preventing Postpartum Smoking Relapse: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* 2016. 176(4). 443-52. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.0248.

10. Pereira P.P., Da Mata F.A., Figueiredo A.C., de Andrade K.R., Pereira M.G. Maternal Active Smoking During Pregnancy and Low Birth Weight in the Americas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nicotine Tob. Res.* 2017. 19 (497). doi: 10.1093/ntr/ntw228.

11. Kharkova O.A., Grijbovski A.M., Krettek A., Nieboer E., Odland J.Ø. Effect of Smoking Behavior before and during Pregnancy on Selected Birth Outcomes among Singleton Full-Term Pregnancy: A Murmansk County Birth Registry Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017. 14 (8). 867. doi: 10.3390/ijerph14080867.

12. Blatt K., Moore E., Chen A., Van Hook J., DeFranco E.A. Association of reported trimester-specific smoking cessation with fetal growth restriction. *Obstet. Gynecol.* 2015. 125(6). 1452-1459. doi: 10.1097/AOG.0000000000000679.

13. Leonardi-Bee J., Britton J., Venn A. Secondhand smoke and adverse fetal outcomes in nonsmoking pregnant women: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2011. 127(4). 734-41. doi: 10.1542/peds.2010-3041.

14. Crane J.M., Keough M., Murphy P., Burrage L., Hutchens D. Effects of environmental tobacco smoke on perinatal outcomes: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2011. 118(7). 865-71. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02941.x.

15. Cox B., Martens E., Nemery B., Vangronsveld J., Nawrot T.S. Impact of a stepwise introduction of smoke-free legislation on the rate of preterm births: analysis of routinely collected birth data. *BMJ*. 2013. 346. f441. doi:10.1136/bmj.f441.

16. The Health Consequences of Smoking — 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US), 2014. 7. Respiratory Diseases. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294322>.

17. Farber H.J., Groner J., Walley S., Nelson K. Protecting Children From Tobacco, Nicotine, and Tobacco Smoke. *Pediatrics*. 2015. 136(5). e1439-67. doi: 10.1542/peds.2015-3110.

18. Maedel C., Kainz K., Frischer T., Reinweber M., Zacharasiewicz A. Increased severity of respiratory syncytial virus airway infection due to passive smoke exposure. *Pediatr. Pulmonol.* 2018. 53(9). 1299-1306. doi: 10.1002/ppul.24137.

19. Thacher J.D., Gruzjeva O., Pershagen G., Neuman Å., Wickman M., Kull I., Melén E., Bergström A. Pre- and postnatal exposure to parental smoking and allergic disease through adolescence. *Pediatrics*. 2014. 134(3). 428-34. doi: 10.1542/peds.2014-0427.

20. Burke H., Leonardi-Bee J., Hashim A., Pine-Abata H., Chen Y., Cook D.G. et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012. 129(4). 735-44. doi: 10.1542/peds.2011-2196.

21. Carreras G., Lugo A., Gallus S., Cortini B., Fernandez E., López M.J. et al. Burden of disease attributable to second-hand smoke exposure: A systematic review. *Preventive Medicine*. 2019. 129. 105833. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31505203>.

22. Tobacco Advisory Group. Passive smoking and children. London: Royal College of Physicians, 2010. <https://shop.rcplondon.ac.uk/products/passive-smoking-and-children?variant=6634905477>.

23. Christensen D.N., Franks Z.G., McCrary H.C., Saleh A.A., Chang E.H. A systematic review of the association between cigarette smoke exposure and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology — Head and Neck Surgery*. 2018. 158(5). 801-16. doi: 10.1177/0194599818757697.

24. Tang S.D., Zhang Y.X., Chen L.M. et al. Influence of life-style factors, including second-hand smoke, on dental caries among 3-year-old children in Wuxi, China. *J. Paediatr. Child Health*. 2020. 56. 231. doi: 10.1111/jpc.14566.

25. Merianos A.L., Jandarov R.A., Mahabee-Gittens M.E. Second-hand Smoke Exposure and Pediatric Healthcare Visits and Hospitalizations. *AJPM*. 2017. 53(4). 441-448. doi: 10.1016/j.amepre.2017.03.020.

26. Juárez S.P., Merlo J. Revisiting the effect of maternal smoking during pregnancy on offspring birthweight: a quasi-experimental sibling analysis in Sweden. *PLoS One*. 2013. 8. e61734. doi: 10.1371/journal.pone.0061734.

27. Prabhu N., Smith N., Campbell D., Craig L.C., Seaton A., Helms P.J. et al. First trimester maternal tobacco smoking habits and fetal growth. *Thorax*. 2010. 65(3). 235-40. doi: 10.1136/thx.2009.123232.

28. Benjamin-Garner R., Stotts A. Impact of smoking exposure change on infant birth weight among a cohort of women in a prenatal smoking cessation study. *Nicotine Tob. Res.* 2012. 15(3). 685-92. doi: 10.1093/ntr/nts184.

29. Jones L.L., Hashim A., McKeever T., Cook D.G., Britton J., Leonardi-Bee J. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2011. 12(1). 5. doi: 10.1186/1465-9921-12-5.

30. Shi T., Balsells E., Wastnedge E., Singleton R., Rasmussen Z.A., Zar H.J. et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health*. 2015. 5(2). 020416. doi: 10.7189/jogh.05.020416.

31. Silvestri M., Franchi S., Pistorio A., Petecchia L., Rusconi F. Smoke exposure, wheezing, and asthma development: a systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts. *Pediatr. Pulmonol.* 2015. 50(4). 353-62. doi: 10.1002/ppul.23037.

32. Cohen S.S., Alexander D.D., Krebs N.F., Young B.E., Cabana M.D., Erdmann P. et al. Factors Associated with Breastfeeding Initiation and Continuation: A Meta-Analysis. *J. Pediatr.* 2018. 203. 190-196. e21. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.08.008.

33. Suzuki D., Wariki W.M.V., Suto M., Yamaji N., Takemoto Y., Rahman M. et al. Secondhand Smoke Exposure During Pregnancy and Mothers' Subsequent Breastfeeding Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2019. 9(1). 8535. doi: 10.1038/s41598-019-44786-z.

Отримано/Received 07.02.2022

Рецензовано/Revised 18.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 23.02.2022 ■

Information about author

Daria Kovalenko, postgraduate student at the Department of Propedeutics of Pediatrics, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: dariakov90@gmail.com; phone: +38 (093) 123 63 72; <https://orcid.org/0000-0001-9673-2131>

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.

D.A. Kovalenko

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Health effects of secondhand smoke on children under 5 years of life

Abstract. Background. The high prevalence of smoking among adults suggests the almost inevitable effects of second-hand tobacco smoke (SHS) on children and adults who do not smoke. The negative effects of SHS are most pronounced in young children, especially in families where the mother is a smoker. The aim was to assess the effects of prenatal and postnatal exposure to SHS in children under five years of life. **Materials and methods.** The survey among 520 families with children was conducted using online self-reported questionnaire. Families with extremely and very preterm children and children with inherited diseases of bronchopulmonary system were excluded from the analysis. During the analysis, all children ($n = 414$; 55.07 % of boys and 44.93 % of girls, mean age — 36.38 ± 7.19 months) were divided according to SHS exposure. 186 children exposed to SHS were included in the main group, and 228 children without SHS exposure — in the control group. **Results.** 22.46 % of children were prenatally exposed to SHS. Maternal smoking during pregnancy significantly increased the risk of the intrauterine growth retardation (IUGR) (OR 2.43 [95% CI 1.07–5.52]). Postnatal exposure to SHS was present in 56.52 % of children. These children were significantly more likely to be formula-fed (OR 1.75 [95% CI 1.15–2.65]). The frequency of formula feeding

was significantly increased by mothers' use of both traditional tobacco products and electronic nicotine delivery systems (OR 2.10 and 2.99, respectively). Exclusively maternal smoking in the family increased the risk of frequent acute respiratory viral infections (ARI) in 3 years old children more than 1.5 times (OR 1.60 [95% CI 1.01–2.60]). Household SHS exposure increased the probability of bronchial obstruction (BO) during ARI in a child in 1.61 times, while exclusively maternal smoking increased the risk in 2.88 times. An increased risk of frequent ARI (OR 3.25 [95% CI 1.68–6.28]) was also present in the subgroup of children whose mothers smoked electronic nicotine delivery devices. The use of traditional tobacco products and electronic nicotine delivery systems, both by mothers and other family members, has significantly affected the risk of developing BO in children with respiratory disease. **Conclusions.** Maternal smoking during pregnancy in the studied cohort is a proven risk factor for IUGR. Household smoking is statistically likely to affect the incidence and likelihood of developing BO in children of the first five years of life, regardless of the type of tobacco product. This risk is greatest among children whose mothers are smokers.

Keywords: secondhand tobacco smoke; respiratory symptoms; children; exposure

Ефективність алерген-специфічної імунотерапії у дітей з atopічним дерматитом, сенсibiliзованих до кліщів домашнього пилу

Резюме. Актуальність. Алерген-специфічна імунотерапія є основним засобом лікування для індукування довгострокової імунної та клінічної переносимості алергенів у хворих з IgE-опосередкованими алергічними захворюваннями. **Метою** даного дослідження було вивчити роль сублінгвальної імунотерапії (СЛІТ) як додаткового методу лікування дітей, хворих на atopічний дерматит, сенсibiliзованих до пилового кліща, шляхом проведення рандомізованого 18-місячного клінічного дослідження з екстрактом кліща домашнього пилу або плацебо. **Матеріали та методи.** У дослідження включені 26 дітей, хворих на atopічний дерматит, які мали сенсibiliзацію до кліщів домашнього пилу. 12 пацієнтів отримували СЛІТ, а 14 осіб контролю отримували лише симптоматичне лікування. Активність перебігу atopічного дерматиту оцінювалась за допомогою динаміки показників SCORAD та опитувальника CDLQI. **Результати.** Після 18 місяців лікування зниження показника за SCORAD від вихідного рівня становило 43,4 % у групі СЛІТ та 10,3 % — у групі плацебо ($W = 104,0$, $p = 0,003$). Показник CDLQI також продемонстрував покращення в групі лікування СЛІТ (зниження на 40,7 % у групі СЛІТ, в групі контролю не виявлено покращення, $W = 106,5$, $p = 0,004$). Не було значущих відмінностей у рівнях сироваткових Der.p.-специфічних sIgE між основною та контрольною групою через 18 місяців від початку лікування ($p > 0,05$). **Висновки.** СЛІТ екстрактом пилового кліща може забезпечити значну клінічну ефективність у дітей, хворих на atopічний дерматит, що продемонстровано значним загальним зниженням балів за шкалою SCORAD та бала опитувальника CDLQI.

Ключові слова: сублінгвальна імунотерапія; atopічний дерматит; кліщ домашнього пилу; діти

Вступ

Атопічний дерматит (АД) — це хронічне запальне захворювання шкіри, що характеризується екзематозними ураженнями та інтенсивним свербінням, що часто суттєво впливає на повсякденну діяльність та якість життя пацієнтів та їхніх сімей [1, 2]. Сенсibiliзація до кліщів домашнього пилу (КДП) та харчових алергенів часто зустрічається серед пацієнтів з АД; однак роль сенсibiliзації IgE у клінічному перебігу АД недостатньо вивчена [3].

Алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ) вважається ефективним медикаментозним лікуванням IgE-опосередкованих захворювань, включаючи бронхіальну астму (БА) легкого та середнього ступеня тяжкості,

алергічний риніт (АР) та кон'юнктивіт, анафілаксію на отруту перетинчастокрилих та харчову алергію, і ця терапія використовується більше ніж 100 років [4, 5]. Роль алергенспецифічної імунотерапії у лікуванні пацієнтів з АД вважається суперечливою, і, згідно з поточними рекомендаціями, імунотерапія алергеном не рекомендується як загальний варіант лікування АД.

Субкутанна імунотерапія (СКІТ) продемонструвала потенціал для забезпечення довготривалого контролю захворювання, навіть після завершення лікування [5]. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в Німеччині, СКІТ з екстрактом кліща була ефективною як додаткова терапія у дорослих пацієнтів, хворих на тяж-

кий АД, сенсibilізованих до КДП [7]. За останні 30 років сублінгвальна імунотерапія (СЛІТ) була введена в практику лікування алергії з ефективністю, порівнянною з такою при СКІТ, але з більш безпечним профілем, що дозволяє самостійне її застосування пацієнтом [5, 6]. Кілька контрольованих досліджень розглядали ефективність СЛІТ при АД [8, 9], але її використання в лікуванні АД у дітей на сьогодні потребує подальших досліджень [6, 10].

Метою даного дослідження було вивчити роль СЛІТ як додаткового лікування у дітей, хворих на АД, сенсibilізованих до КДП, шляхом проведення рандомізованого 18-місячного клінічного дослідження з екстрактом КДП або плацебо.

Матеріали та методи

Дане рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження проводилося з вересня 2020 року по квітень 2022 року в МЦ «Алерголог», м. Київ. У дослідження включені 26 хворих на АД віком 4–18 років, із оцінкою АД за шкалою SCORAD (SCORing for Atopic Dermatitis, шкала для оцінки atopічного дерматиту) від 15 до 70, що мали супутній алергічний риніт та/або контрольовану бронхіальну астму. Усі хворі мали сенсibilізацію до КДП *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dpt), визначену за допомогою шкірної проби та/або специфічного IgE до Dpt, виміряного за допомогою ImmunoCAP. Хворих випадковим чином розділили на дві групи: групу, що отримувала СЛІТ, та контрольну групу. Пацієнти групи СЛІТ отримували лікування мікст-алергенами побутовими ТОВ «Імунолог» (Україна) та необхідними симптоматичними засобами. Діти контрольної групи отримували лише симптоматичну терапію. Термін лікування становив 18 місяців. Під час лікування через регулярні проміжки часу реєстрували показник за SCORAD та проводили анкетування за CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index, дерматологічний індекс якості життя дітей). Тип і кількість використовуваного симптоматичного препарату реєструвалися протягом періоду випробування, а також відзначалася кількість побічних ефектів.

Проведене дослідження відповідало етичним стандартам Гельсінської декларації 1975 року та схвалено етичною комісією НМУ імені О.О. Богомольця. Від усіх учасників/батьків дітей, включених до дослідження, була отримана інформована згода.

Були включені пацієнти обох статей віком від 4 до 18 років. Критеріями включення були: тривалість АД понад 2 роки; позитивний шкірний тест з екстрактом КДП або рівень сироваткового Дер.р.-специфічного IgE класу 2 або вище (ImmunoCAP; Phadia, Упсала, Швеція); ступінь тяжкості за шкалою SCORAD 15–70 балів.

Критерії виключення були такими: неконтрольована БА; будь-який попередній курс імунотерапії; тяжкі системні захворювання (наприклад, муковісцидоз, цукровий діабет, целиакія) або злоякісні пухлини.

Сироваткові аналізи sIgE

Визначення сироваткового sIgE проводили згідно з рекомендаціями з використанням панелі біологічно

стандартизованих алергенів (ImmunoCAP 100 (Thermo Fisher Scientific Inc., Phadia, Швеція)), яка включала екстракт КДП (*Dermatophagoides pteronyssinus*). За даними виробника, поріг чутливості аналізатора становить 0,01 KuA/I, межа cut-off для специфічних IgE прийнята рівною 0,35 KuA/I. Також при інтерпретації результатів використовували розподіл одержаних концентрацій специфічних IgE-антитіл на класи сенсibilізації згідно з рекомендаціями виробника. Результати визначення специфічних IgE-антитіл вважалися позитивними при рівні > 0,35 KuA/I. Залежно від концентрації алерген-специфічних IgE виділяли класи: 0-й клас — специфічні антитіла відсутні (< 0,35 KuA/I); I клас — дуже низький рівень антитіл, часто без клінічних симптомів алергії (0,35–0,7 KuA/I); II клас — низький рівень антитіл, алергія, клінічні симптоми наявні при показниках, що наближаються до верхньої межі діапазону (0,7–3,5 KuA/I); III клас — чітко виражений рівень антитіл, клінічні симптоми зазвичай наявні (3,5–17,5 KuA/I); IV клас — високі рівні антитіл, майже завжди супроводжується алергічною реакцією (17,5–50 KuA/I); V клас — дуже високі рівні антитіл (50–100 KuA/I); VI клас — екстремально високий рівень антитіл (> 100 KuA/I).

Лікування

Діти контрольної групи отримували лікування лише левоцетиризину гідрохлоридом для прийому всередину та застосовували місцево емолієнт та крем бетаметазону дипропіонату (1 г крему містить 0,64 мг бетаметазону дипропіонату) на уражені ділянки шкіри протягом 7–14 днів.

Пацієнти першої підгрупи отримували мікст-алергени побутові ТОВ «Імунолог» (Україна) протягом 18 місяців перорально/сублінгвально. Відповідно до інструкцій виробника, мікст-алергени побутові (суміші алергенів, узяті у рівних співвідношеннях) мали такий склад: домашній пил, збагачений *Dermatophagoides pteronyssinus*; домашній пил, збагачений *Acarus siro*; пір'я подушок. I драже містить: 0,2 PNU (контейнер № 1), або 2,0 PNU (контейнер № 2), або 20,0 PNU (контейнер № 3), або 200,0 PNU (контейнер № 4), або 1000,0 PNU (контейнер № 5). Драже з контейнера № 1 застосовувати таким чином: у перший день — 1 драже, у другий — 2 драже, у третій — 3 драже, у четвертий — 4 драже, у п'ятий — 5 драже. Прийом драже з контейнера № 2 розпочинали через день після застосування останніх драже з контейнера № 1: у перший день — 1 драже, у третій день — 2 драже, у п'ятий — 3 драже, у сьомий — 4 драже, у дев'ятий — 5 драже. Прийом драже з контейнера № 3 розпочинали через два дні після застосування останніх драже з контейнера № 2: у перший день — 1 драже, у третій день — 2 драже, у шостий — 3 драже, у дев'ятий — 4 драже, у дванадцятий — 5 драже. Прийом драже з контейнера № 4 розпочинали через тиждень після застосування останніх драже з контейнера № 3: у перший тиждень — 1 драже, у другий тиждень — 2 драже, у третій тиждень — 3 драже, у четвертий тиждень — 4 драже, у

п'ятий тиждень — 5 драже. Прийом драже з контейнера № 5 розпочинали через 2 тижні після застосування останніх драже з контейнера № 4: по 1 драже 1 раз на 2 тижні. Надалі драже з контейнера № 5 приймали 1 раз на місяць по 2 драже протягом 14 місяців.

Залежно від ступеня тяжкості АД додавали левоцетиризину гідрохлорид та топічно крем бетаметазону дипропіонат, аналогічно контрольній групі.

Протягом усього дослідження всі пацієнти робили контрольні візити. Основним результатом була зміна за SCORAD порівняно з вихідним рівнем. Базовий рівень за SCORAD оцінювали до початку лікування, а потім на 6, 12 та 18-му місяці лікування.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою статистичного пакета IBM SPSS Statistics Base (версія 22) та програмного забезпечення EZR, версія 1.32 (графічний інтерфейс середовища R, версія 2.13.0). Базу даних дослідження було систематизовано в редакторі Microsoft Excel. Відмінність в ефективності терапії між двома підгрупами визначалась за допомогою Т-критерію Вілкоксона, у кожній підгрупі до та після лікування — за допомогою W-критерію Вілкоксона, відмінність вважалась статистично значущою на рівні $p < 0,05$.

Результати

26 пацієнтів віком від 4 до 18 років (середній вік $10,38 \pm 3,5$ року) були включені в дослідження та рандомізовані — 12 хворих увійшли до групи СЛІТ, 14 — до контрольної групи. Усі хворі мали сенсibilізацію до пилового кліща. Не було значущих відмінностей між двома групами за віком, співвідношенням статей, тривалістю, тяжкістю захворювання та вихідним рівнем sIgE (усі $p > 0,05$; табл. 1). Усі хворі основної та контрольної груп завершили дослідження. Жоден пацієнт не відмовився від дослідження через несприятливі явища в результаті терапії.

Після 18 місяців лікування зниження показника за SCORAD від вихідного рівня становило 43,4 % у групі СЛІТ та 10,3 % у групі плацебо ($W = 104,0$, $p = 0,003$) (рис. 1, табл. 2). Показник за CDLQI також продемонстрував покращення в групі лікування СЛІТ зі значною різницею порівняно з контрольною групою

після 18 місяців лікування, різниця між двома групами за W-критерієм Вілкоксона статистично значима (зниження на 40,7 % у групі СЛІТ, у групі контролю не виявлено покращення, $W = 106,5$, $p = 0,004$) (рис. 2, табл. 2).

Не було значущих відмінностей у рівнях сироваткових Der.p.-специфічних sIgE між основною та контрольною групою через 18 місяців від початку лікування ($p > 0,05$).

Жоден пацієнт не потребував госпіталізації і не був виключений з дослідження через несприятливі події від лікування. Не повідомлялося про серйозні системні побічні ефекти, анафілаксію, гострий напад БА або застосування адреналіну.

Обговорення

АД є хронічним запальним захворюванням шкіри, поширеність якого зростає в усьому світі, що дуже впливає на життя пацієнтів. Алергени, такі як КДП, як важливий фактор навколишнього середовища, сприяють виникненню АД [3].

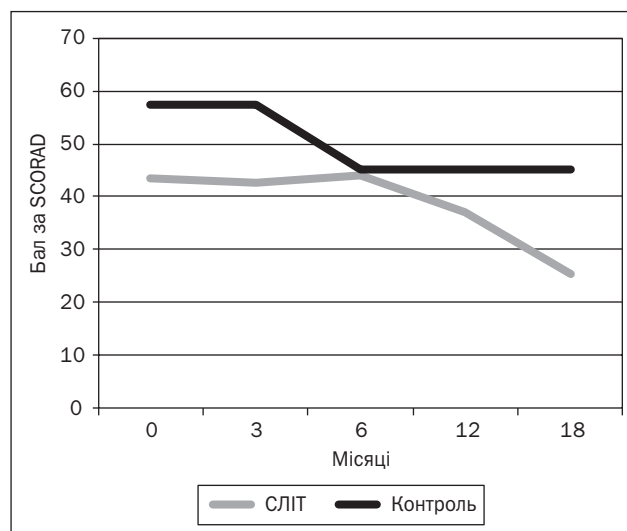


Рисунок 1. Середнє зниження показника за SCORAD з часом порівняно з вихідним рівнем у групах СЛІТ та плацебо. SCORAD — шкала для оцінки atopічного дерматиту

Таблиця 1. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів на початку дослідження

Характеристика	Основна група	Контрольна група
Хворі на АД, n	12	14
Вік, роки	9,43 [2; 16]	9,21 [4; 15]
Хлопчики/дівчатка, n	9/3	8/6
Тривалість АД, роки	9,07 [1; 16]	8,57 [3; 15]
Бал за SCORAD	43,5 [35; 60]	57,5 [30; 60]
CDLQI, mean (range)	11 [8; 16]	9,5 [7; 14]
Супутня БА, n (%)	9 (75)	6 (42,9)
Супутній АР, n (%)	11 (91,7)	12 (85,7)
sIgE до Der.p.	56 [23; 80]	45 [24; 75]

Примітки: SCORAD — шкала для оцінки atopічного дерматиту; CDLQI — дерматологічний індекс якості життя у дітей.

Роль СКІТ у лікуванні АД була продемонстрована попередніми дослідженнями [11–13]. Застосування СКІТ на основі екстракту КДП серед пацієнтів з КДП-чутливим АД призвело до зниження балів за шкалою SCORAD і зниження потреби в місцевих кортикостероїдах [14]. СЛІТ є безпечнішою та зручнішою альтернативою СКІТ, але поки що вона має обмежене застосування в клінічному лікуванні пацієнтів з АД. Останнім часом лише незначна кількість досліджень повідомили про результати СЛІТ у пацієнтів з АД [15–19]. Дослідження N. Yu [20] продемонструвало, що дворічна СЛІТ до КДП значно покращила клінічні симптоми та зменшила вживання ліків у пацієнтів із легким та середньотяжким АД.

Нашою метою було оцінити клінічну ефективність СЛІТ у дітей з АД. Після 18 місяців лікування більшість хворих у групі СЛІТ продемонстрували значне зниження показників за SCORAD порівняно з такими в групі плацебо (на 43,4 % у групі СЛІТ та на 10,3 % у групі плацебо ($W = 104,0$, $p = 0,003$). СЛІТ добре переносилася, тяжких системних реакцій не спостері-

галось. Показник за CDLQI також продемонстрував покращення в групі лікування СЛІТ зі значною різницею порівняно з контрольною групою після 18 місяців лікування.

На сьогодні не існує визнаних серологічних індикаторів для прогнозування та визначення ефективності СЛІТ при АД. Однак деякі дослідники вивчали зміни рівня IgE до та після лікування СЛІТ, і результати не були узгоджені [15, 18, 21, 22]. У нашому дослідженні рівні алерген-специфічного IgE в обох групах залишалися незмінними до та після лікування. Для визначення впливу специфічної імунотерапії на рівень IgE можуть знадобитися подальші дослідження.

Безпека СЛІТ широко вивчена [23]. Найпоширенішими побічними реакціями є місцеві побічні ефекти, включаючи оніміння, свербіж, набряк рота та язика. У нашому дослідженні не спостерігалось серйозних системних реакцій або анафілаксії.

Це перше дослідження СЛІТ за участю дітей, хворих на АД, в Україні. У цьому дослідженні є кілька обмежень: невелика вибірка та недостатня тривалість спостереження. У майбутньому потрібна велика кількість підтверджуючих контрольованих досліджень і довготривалих випробувань, щоб перевірити ефект і безпеку СЛІТ у дітей, хворих на АД.

Висновки

Це рандомізоване дослідження показало, що СЛІТ екстрактом КДП може забезпечити значну клінічну ефективність у дітей, хворих на АД, що продемонстровано значним загальним зниженням балів за шкалою SCORAD та бала за опитувальником CDLQI. Залишається необхідність проведення підтверджуючих контрольованих досліджень з довгостроковим курсом лікування.

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

Інформація про фінансування. Це дослідження профінансовано з державного бюджету. Наукове дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Особливос-

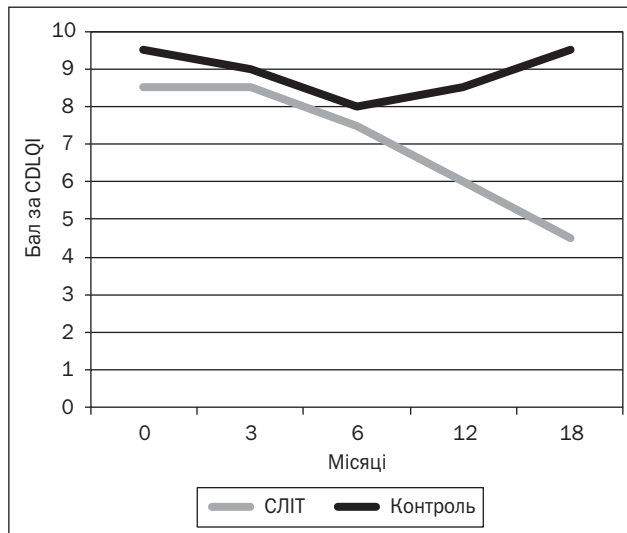


Рисунок 2. Середнє зниження бала за опитувальником CDLQI з часом порівняно з вихідним рівнем у групах СЛІТ та плацебо. CDLQI – дерматологічний індекс якості життя у дітей

Таблиця 2. Динаміка показників за SCORAD та CDLQI у групі СЛІТ та контролю протягом 18 місяців лікування, Т-критерій Вілкоксона

Група	Показник	Місяці			
		3	6	12	18
СЛІТ	SCORAD	НПР	T-W = 34, p = 0,023	T-W = 66,0, p < 0,001	T-W = 78,0, p < 0,001
	CDLQI	T-W = 33,5, p = 0,039	T-W = 66,0, p < 0,001	T-W = 53, p = 0,006	T-W = 66,0, p < 0,001
Контроль	SCORAD	НПР	T-W = 35,0, p = 0,016	T-W = 53,0, p = 0,083	T-W = 64,0, p = 0,052
	CDLQI	T-W = 4,0, p = 0,750	T-W = 32,0, p = 0,055	T-W = 40,0, p = 0,039	T-W = 11,5, p = 0,383

Примітки: T-W – Т-критерій Вілкоксона, SCORAD – шкала для оцінки атопічного дерматиту; CDLQI – дерматологічний індекс якості життя у дітей; НПР – неможливо провести розрахунок.

ті клінічного перебігу та лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням» (№ 0120U100804).

Подяки. Ми дякуємо пацієнтам та їхнім батькам за участь у дослідженні та за співпрацю.

Список літератури

1. Волосовец А.П., Бекетова Г.В., Березенко В.С., Митуряєва И.А., Волосовец Т.Н., Починок Т.В. Динамика захворюваності та поширеності atopического дерматиту у дітей України за останні 20 лет: медико-екологічні аспекти. *Педіатрія. Восточная Европа*. 2021. (2). 206-216. DOI: 10.34883/PI.2021.9.2.005.
2. Волосовец О.П., Бобот Ю.К., Бекетова Г.В., Березенко В.С., Уманец Т.Р., Речкина О.О. та ін. Алергічний марш у дітей України. Медичні перспективи. 2021. 26(4). 181-188. doi: org/10.26641/2307-0404.2021.4.248227.
3. Bumbacea R.S., Corcea S.L., Ali S., Dinica L.C., Fanfare I.S., Boda D. Mite allergy and atopic dermatitis: Is there a clear link? (Review). *Exp. Ther. Med.* 2020 Oct. 20(4). 3554-3560. doi: 10.3892/etm.2020.9120. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32905207. PMCID: PMC7465295.
4. Матвеева С.Ю., Уманец Т.Р. Ефективність сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії у дітей з весняним полінозом та пилково-харчовим синдромом. *World Science*. 2019. 2(3). 34-41. doi:10.31435/rsglobal_ws/31032019/6409.
5. Incorvaia C., Al-Ahmad M., Ansotegui I.J., Arasi S., Bachert C., Bos C., Bousquet J., et al. Personalized medicine for allergy treatment: Allergen immunotherapy still a unique and unmatched model. *Allergy*. 2021 Apr. 76(4). 1041-1052. doi: 10.1111/all.14575. Epub 2020 Oct 19. PMID: 32869882.
6. Passalacqua G., Bagnasco D., Canonica G.W. 30 years of sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2020 May. 75(5). 1107-1120. doi: 10.1111/all.14113. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31715001.
7. Novak N., Bieber T., Hoffmann M., Fölster-Holst R., Homey B., Werfel T., Sager A., Zuberbier T. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012 Oct. 130(4). 925-31. e4. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.004. Epub 2012 Sep 1. PMID: 22947344.
8. Bae J.M., Choi Y.Y., Park C.O., Chung K.Y., Lee K.H. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013 Jul. 132(1). 110-7. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.044. Epub 2013 May 3. PMID: 23647790.
9. Tam H.H., Calderon M.A., Manikam L., Nankervis H., Núñez I.G., Williams H.C., Durham S.R., Boyle R.J. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema: a Cochrane systematic review. *Allergy*. 2016 Sep. 71(9). 1345-56. doi: 10.1111/all.12932. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27184158.
10. Caminiti L., Panasiti I., Landi M., De Filippo M., Olcese R., Ciprandi G., Vernich M., Carelli F., Votto M., Barberi S. Allergen immunotherapy in atopic dermatitis: Light and shadow in children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020 Nov. 31. Suppl. 26. 46-48. doi: 10.1111/pai.13390. PMID: 33236444.
11. Nahm D.H., Kim M.E., Kwon B., Cho S.M., Ahn A. Clinical Efficacy of Subcutaneous Allergen Immunotherapy in Patients with Atopic Dermatitis. *Yonsei Med. J.* 2016 Nov. 57(6). 1420-6. doi: 10.3349/ymj.2016.57.6.1420. PMID: 27593870. PMCID: PMC5011274.
12. Zhou J., Chen S., Song Z. Analysis of the long-term efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy for atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2021 Mar 1. 42(2). e47-e54. doi: 10.2500/aap.2021.42.200126. PMID: 33685566. PMCID: PMC8133014.
13. Elazab S.Z., Hessam W.F., Gomaa A.H. Effect of Cluster Allergen-Specific Immunotherapy in Patients with Atopic Dermatitis Sensitive to House Dust Mite. *Egypt J. Immunol.* 2018 Jun. 25(2). 97-106. PMID: 30600952.
14. Werfel T., Breuer K., Ruëff F., Przybilla B., Worm M., Grewe M. et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy*. 2006 Feb. 61(2). 202-5. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.00974.x. PMID: 16409197.
15. Pajno G.B., Caminiti L., Vita D., Barberio G., Salzano G., Lombardo F., Canonica G.W., Passalacqua G. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007 Jul. 120(1). 164-70. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.008. Epub 2007 Jun 1. PMID: 17543376.
16. Qin Y.E., Mao J.R., Sang Y.C., Li W.X. Clinical efficacy and compliance of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* drops in patients with atopic dermatitis. *Int. J. Dermatol.* 2014 May. 53(5). 650-5. doi: 10.1111/ijd.12302. Epub 2013 Aug 22. PMID: 23968339.
17. You H.S., Yang M.Y., Kim G.W., Cho H.H., Kim W.J., Mun J.H. et al. Effectiveness of Specific Sublingual Immunotherapy in Korean Patients with Atopic Dermatitis. *Ann. Dermatol.* 2017 Feb. 29(1). 1-5. doi: 10.5021/ad.2017.29.1.1. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28223739. PMCID: PMC5318503.
18. Cadario G., Galluccio A.G., Pezza M., Appino A., Milani M., Pecora S., Mastrandrea F. Sublingual immunotherapy efficacy in patients with atopic dermatitis and house dust mites sensitivity: a prospective pilot study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007 Oct. 23(10). 2503-6. doi: 10.1185/030079907X226096. PMID: 17784996.
19. Di Rienzo V., Cadario G., Grieco T., Galluccio A.G., Caffarelli C., Liotta G., Pecora S., Burastero S.E. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, open, parallel-group study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014 Dec. 113(6). 671-673.e1. doi: 10.1016/j.anai.2014.09.009. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25304342.
20. Yu N., Luo H., Liang D., Lu N. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized patients with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2021 Feb. 38(2). 69-74. doi: 10.5114/ada.2021.104281. Epub 2021 Mar 10. PMID: 34408569. PMCID: PMC8362773.
21. Siłny W., Czarnecka-Operacz M. Immunoterapia swoista w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry-wyniki badania prowadzonego w warunkach podwójnie ślepej próby [Specific immunotherapy in the treatment of patients with atopic dermatitis — results of double blind placebo controlled study]. *Pol. Merkur Lekarski*. 2006 Dec. 21(126). 558-65. Polish. PMID: 17405298.
22. Zhong H., Deng X., Song Z., Darsow U., Chen W., Chen S., Luo N., Hao F. Immunological changes after ASIT in AD allergen-specific immunotherapy and their potential correlation with clinical response in patients with atopic dermatitis patients sensitized to house dust mite. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015 Jul. 29(7). 1318-24. doi: 10.1111/jdv.12813. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25376542.
23. Muraro A., Roberts G., Halken S., Agache I., Angier E., Fernandez-Rivas M., et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy*. 2018 Apr. 73(4). 739-743. doi: 10.1111/all.13420. PMID: 29380390.

Отримано/Received 20.04.2022

Рецензовано/Revised 02.05.2022

Прийнято до друку/Accepted 13.05.2022 ■

Information about authors

Olena Mozyrska, Associate Professor of Pediatrics department 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; phone: +380679018108; e-mail: elenmoz85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

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. This study was funded from the state budget. This work was carried out within the framework of the Research and Development Program of the Department of Pediatrics No. 2 of the National Medical University named after O.O. Bogomolets of the Ministry of Health of Ukraine "Peculiarities of the clinical course and treatment of asthma in children with overweight and obesity" (2020–2022). State registration code: 0120U100804.

O.V. Mozyrska

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Efficacy of allergen-specific immunotherapy in children with atopic dermatitis sensitized to house dust mites

Abstract. Background. Allergen-specific immunotherapy is the mainstay of treatment for inducing long-term immune and clinical tolerability of allergens in patients with IgE-mediated allergic diseases. The aim of this study was to investigate the role of sublingual immunotherapy (SLIT) as an adjunct treatment in children with atopic dermatitis sensitized to dust mites by conducting a randomized 18-month clinical trial with house dust mite extract or placebo. **Materials and methods.** The study included 26 children with atopic dermatitis who were sensitized to house dust mites. 12 patients received SLIT, and 14 controls received only symptomatic treatment. The activity of atopic dermatitis was assessed using the dynamics of SCORAD indicators and the CDLQI questionnaire. **Results.** After 18 months of treatment,

the reduction in baseline SCORAD was 43.4 % in the SLIT group and 10.3 % in the placebo group ($W = 104.0$, $p = 0.003$). CDLQI also showed improvement in the SLIT treatment group (40.7 % in the SLIT group, no improvement was found in the control group, $W = 106.5$, $p = 0.004$). There were no significant differences in serum Der.p.-specific sIgE levels between the main and control groups 18 months after the start of treatment ($p > 0.05$). **Conclusions.** SLIT with dust mite extract can provide significant clinical efficacy among children with atopic dermatitis, as evidenced by a significant overall reduction in SCORAD scores and CDLQI questionnaire scores.

Keywords: sublingual immunotherapy; atopic dermatitis; house dust mite; children



Оцінка якості життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою і сенсibiliзацією до алергенів котів

Резюме. Актуальність. Медико-соціальна значущість бронхіальної астми підкреслюється впливом на різні аспекти життя дітей — фізичні, емоційні, соціальні, освітні. **Мета дослідження:** оцінити якість життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою і сенсibiliзацією до алергенів котів у динаміці лікування. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 128 дітей віком 6–17 років із бронхіальною астмою і сенсibiliзацією до алергенів котів. Був використаний Mini Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (MiniPAQLQ) — мініопитувальник якості життя дітей, хворих на бронхіальну астму. **Результати.** У всіх хворих має місце зниження показника якості життя, як загального, так і при оцінці симптомів, емоційної функції та активності. Загальний показник якості життя має обернений кореляційний зв'язок з тяжкістю бронхіальної астми. Показана статистично значуща різниця між загальним показником якості життя через 12 місяців лікування в дітей, які отримували алергенспецифічну імунотерапію на тлі базисної терапії, і дітей, які отримували лише базисну терапію, на користь використання алергенспецифічної імунотерапії. Відзначена тотожна динаміка і за даними симптомів, емоційної функції та активності. Показаний прямий кореляційний зв'язок між загальним показником якості життя й проведенням алергенспецифічної імунотерапії. **Висновки.** У школярів із бронхіальною астмою і сенсibiliзацією до алергенів котів має місце зниження показників якості життя. На тлі базисної терапії спостерігається їх позитивна динаміка, що має статистичну значимість, крім оцінки симптомів у дітей з тяжкою астмою. Обґрунтовано включення алергенспецифічної імунотерапії до комплексного лікування дітей шкільного віку з бронхіальною астмою і сенсibiliзацією до алергенів котів для покращення якості життя хворих.

Ключові слова: алергени котів; бронхіальна астма; діти; терапія; якість життя

Вступ

Бронхіальна астма (БА) залишається однією з поширених хвороб дітей у всьому світі. В Україні найбільш часто вперше виявлені випадки БА спостерігаються в дітей віком 7–14 років — 54,0 % від загальної кількості [1]. Не викликає сумнівів, що це хронічне захворювання може впливати на якість життя (ЯЖ) пацієнтів [2, 3]. При цьому астма впливає на різні аспекти життя дітей — фізичні, емоційні, соціальні, освітні. Результати досліджень свідчать про те, що діти з БА мають значно нижчу ЯЖ порівняно зі здоровими дітьми того ж віку [4].

Це захворювання впливає і на освітній процес [5]. Особливо підкреслюється актуальність вивчення показників ЯЖ, пов'язаних з астмою, в школярів, і останніми роками збільшилась кількість робіт щодо цієї проблеми в дітей шкільного віку [6–8]. Результати досліджень переконливо свідчать, що на показники ЯЖ впливає рівень контролю астми в дитини [9]. На покращення ЯЖ має вплив лікування БА, психологічна підтримка й консультування як дітей з астмою, так і осіб, які доглядають за ними [5]. Відомо, що в терапії БА провідну роль відіграє проведення базисної, контролюючої терапії [10]. Також розглядається вплив

алергенспецифічної імунотерапії (АІТ) у дітей при сенсibilізації до алергенів котів [11].

З метою оцінки ЯЖ дітей, хворих на БА, використовують відповідні опитувальники, зокрема Mini Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (MiniPAQLQ) [12, 13].

Мета дослідження: оцінити якість життя дітей шкільного віку з бронхіальною астмою і сенсibilізацією до алергенів котів у динаміці лікування.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 128 дітей, які відповідали наступним критеріям включення: встановлений діагноз бронхіальної астми; діти обох статей; вік дитини 6–17 років; сенсibilізація до щонайменше одного з наступних алергенів котів: Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7; наявність інформованої згоди дітей від 14 років, батьків дитини або її законних представників. Дизайн дослідження схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Серед дітей, хворих на БА, було 69 хлопчиків (53,91 %) і 59 дівчаток (46,09 %). Тяжка астма мала місце в 7 (5,47 %), інтермітуюча — у 40 (31,25 %), легка персистуюча — у 58 (45,31 %), середньотяжка персистуюча — у 23 (17,97 %) хворих. Як контрольована астма на початку спостереження розглядалася у 72 (56,25 %), через 12 місяців — у 102 (79,69 %) дітей.

Терапевтична група № 1 включала 96 дітей, які отримували базисну терапію без АІТ, терапевтична група № 2 — 32 дітей, які отримували базисну терапію та АІТ, терапевтична група № 3 — 40 дітей, які отримували базисну терапію без АІТ, за клінічним перебігом вона була порівнянною з терапевтичною групою № 2.

Усі діти одержували базисну терапію БА. 13 дітей отримували АІТ з використанням алксоїду (полімеризованого екстракту алергену) (Immunotek, S.L., Іспанія) у вигляді суспензії для підшкірного введення (2000 і 10 000 ТО/мл), який містить екстракт алергенів шерсті kota, 19 дітей — АІТ з використанням оралтеку (моноалергену) (Immunotek, S.L., Іспанія) у вигляді сублінгвального спрею (30 000 ТО/мл), який містить екстракт алергенів шерсті kota.

Усім пацієнтам проводилися шкірна алергологічна проба — прик-тест з екстрактом, стандартизованим за Fel d 1 (5,000 BAU/mL), молекулярна алергодіагностика — тест ALEX² (Macro Array Diagnostics GmbH, Австрія), спірометрія (BTL-08 SPIRO, Велика Британія), зокрема, аналізувалися об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШ_{вд}), застосовували астма-контроль тест (АКТ) (Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868).

Був використаний мініопитувальник якості життя дітей, хворих на бронхіальну астму, — Mini Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire українською мовою, версія від 21 липня 2011 року (QoL Technologies Limited) за отриманим дозволом від професора Elizabeth F. Juniper (McMaster University, Канада). При включенні дитини до дослідження і через 12 місяців терапії мініопитувальник MiniPAQLQ заповнювався

лікарем, який просив дитину відповісти на 13 запитань стосовно того, як сильно турбувала бронхіальна астма дитину впродовж останніх 7 днів. Аналізувалися відповіді на запитання стосовно 6 симптомів. 4 запитання стосувалися оцінки емоційної функції. За допомогою 3 запитань аналізувалося обмеження активності дитини. Отже, здійснювалася оцінка симптомів, емоційної функції, активності й загальна оцінка ЯЖ дитини з БА.

Статистичний аналіз проводився за допомогою IBM SPSS Statistics Base (версія 22). Статистично значущими вважалися результати при значенні $p < 0,05$. Нормальність розподілу даних перевірялась за допомогою тесту хі-квадрат. Дані вважалися такими, що відповідають нормальному розподілу, якщо результат цього тесту був $p > 0,05$. Для даних, розподіл яких не відрізняється від нормального, порівняння проводилось за допомогою парного t-критерію Стьюдента для пов'язаних вибірок. Для даних, розподіл яких відрізняється від нормального, порівняння проводилось за допомогою критерію знакових рангів Вілкоксона для пов'язаних вибірок. Для оцінки кореляційного зв'язку між показниками використовувався коефіцієнт кореляції Пірсона — для даних, розподіл яких не відрізняється від нормального, або Спирмена — для даних, розподіл яких відрізняється від нормального. Для інтерпретації результатів кореляційного аналізу використовувалась шкала Чеддока.

Результати

У дітей переважала сенсibilізація до алергену котів Fel d 1 — у 122 (95,31 %). Рідше зустрічалася сенсibilізація до Fel d 7 — у 36 хворих (28,13 %), до Fel d 4 — у 34 дітей (26,56 %) і до Fel d 2 — в 11 осіб (8,59 %).

69 хворих з інтермітуючою і легкою персистуючою БА, які отримували лише базисну терапію, мали загальний показник ЯЖ 4,96 (95% ДІ 4,91–5,01) на початку і 5,28 (95% ДІ 5,24–5,33) — через 12 місяців ($p < 0,001$). При аналізі симптомів, емоційної функції та активності спостерігалася тотожна динаміка. У групі з 29 хворих з інтермітуючою і легкою персистуючою БА, які отримували АІТ на тлі базисної терапії, динаміка загального показника ЯЖ і всіх трьох окремих показників також досягла статистичної значущості ($p < 0,001$). Так, загальний показник ЯЖ становив 5,01 (95% ДІ 4,95–5,07) на початку і 5,73 (95% ДІ 5,66–5,79) через 12 місяців.

Діти із середньотяжкою астмою також покращили свої показники ЯЖ. Така ж динаміка загального показника ЯЖ спостерігалася і в групі дітей з тяжкою БА — 3,24 (95% ДІ 3,13–3,35) на початку і 3,47 (95% ДІ 3,36–3,59) через 12 місяців ($p < 0,001$). Однак за оцінкою симптомів зазначена різниця не була статистично значущою — 3,55 (95% ДІ 3,35–3,74) на початку і 3,71 (95% ДІ 3,54–3,86) через 12 місяців ($p = 0,063$). Для емоцій і активності — 3,21 (95% ДІ 3,13–3,30) на початку і 3,46 (95% ДІ 3,38–3,55) через 12 місяців ($p = 0,016$) і 2,67 (95% ДІ 2,36–2,98) на початку і 3,00 (95% ДІ 2,75–3,25) через 12 місяців ($p = 0,031$) відповідно.

Проаналізовано показник ЯЖ у терапевтичній групі № 2 і терапевтичній групі порівняння № 3. Так, початкове значення загального показника ЯЖ на початку спостереження й лікування становило 4,93 (95%

ДІ 4,83–5,04) і 4,83 (95% ДІ 4,70–4,95) відповідно, статистично значущої різниці не було ($p = 0,077$). Домінували відповіді «деякий час», «іноді», «дещо турбувало», «трохи турбувало». Через 12 місяців цей показник становив 5,64 (95% ДІ 5,5–5,76) ($p < 0,001$) у групі дітей, які отримували на тлі базисної терапії АІТ, і 5,09 (95% ДІ 4,96–5,22) ($p < 0,001$) у терапевтичній групі № 3. Домінували відповіді «іноді», «майже ніколи», «трохи турбувало», «майже не турбувало». У терапевтичній групі № 1 у динаміці цей показник на тлі базисної терапії збільшився від початкового 4,63 (95% ДІ 4,51–4,75) до 4,91 (95% ДІ 4,78–5,04) через 12 місяців ($p < 0,001$).

При диференціальному аналізі ЯЖ за симптомами, емоційною функцією та активністю отримана така ж динаміка. Так, початкове значення оцінки симптомів за допомогою мініопитувальника MiniPAQLQ у терапевтичній групі № 1 — 4,66 (95% ДІ 4,55–4,77), у терапевтичній групі № 2 — 4,98 (95% ДІ 4,83–5,12), у терапевтичній групі № 3 — 4,81 (95% ДІ 4,69–4,94). Через 12 місяців — 4,97 (95% ДІ 4,82–5,12) ($p < 0,001$); 5,78 (95% ДІ 5,64–5,93) ($p < 0,001$); 5,15 (95% ДІ 5,01–5,30) ($p < 0,001$) відповідно. Початкові значення між групами № 2 і № 3 статистично значуще не відрізнялися ($p = 0,087$). Для цих двох порівняльних груп показана статистично значуща різниця зазначеного показника через 12 місяців лікування ($p < 0,001$).

Початкове значення оцінки ЯЖ за емоційною функцією в терапевтичній групі № 1 — 4,70 (95% ДІ 4,58–4,83), у терапевтичній групі № 2 — 4,85 (95% ДІ 4,74–4,96), у терапевтичній групі № 3 — 4,91 (95% ДІ 4,76–5,05). Через 12 місяців — 4,98 (95% ДІ 4,85–5,11) ($p < 0,001$); 5,78 (95% ДІ 5,64–5,93) ($p < 0,001$); 5,16 (95% ДІ 5,01–5,31) ($p < 0,001$) відповідно. Початкові значення між групами № 2 і № 3 статистично значуще не відрізнялися ($p = 0,687$). Для них показана статистично значуща різниця зазначеного показника через 12 місяців лікування ($p = 0,007$).

Щодо оцінки активності: початкове значення в терапевтичній групі № 1 — 4,87 (95% ДІ 4,65–5,09), у терапевтичній групі № 2 — 4,95 (95% ДІ 4,74–5,11), у терапевтичній групі № 3 — 4,74 (95% ДІ 4,57–4,91). Через 12 місяців — 5,10 (95% ДІ 4,84–5,35) ($p < 0,001$); 5,52 (95% ДІ 5,38–5,67) ($p < 0,001$); 4,87 (95% ДІ 4,70–5,04) ($p = 0,250$) відповідно. Початкові значення між групами № 2 і № 3 статистично значуще не відрізнялися ($p = 0,170$). Для них показана статистично значуща різниця зазначеного показника через 12 місяців лікування ($p < 0,001$).

Виявлений кореляційний зв'язок між загальним показником ЯЖ на початку дослідження та ОФВ₁ ($r = 0,526$; $p < 0,001$), ПОШ_{вид} ($r = 0,556$; $p < 0,001$), тяжкістю БА ($r = -0,629$; $p < 0,001$). Також показаний кореляційний зв'язок між показником ЯЖ через 12 місяців та АКТ ($r = 0,377$; $p < 0,001$), проведенням АІТ ($r = 0,620$; $p < 0,001$).

Обговорення

У дітей з тяжкою астмою динаміка показника ЯЖ за оцінкою симптомів через 12 місяців лікування на тлі базисної терапії не досягла статистичної значимості,

що підкреслює тяжкість клініки, а також необхідність подальшої терапії і, можливо, її корекції. На відміну від цієї групи дітей у хворих на інтермітуючу, легку персисуючу, середньотяжку астму динаміка показників, що вивчалися, досягла статистичної значимості.

Важливо, що при порівнянні терапевтичних груп № 2 і № 3 для вивчення впливу АІТ на показники ЯЖ показана статистично значуща різниця в загальному показнику ЯЖ через 12 місяців лікування з АІТ і без АІТ на користь використання алергенспецифічної імунотерапії в дітей шкільного віку з БА і сенсibiliзацією до алергенів котів. Згідно з існуючими рекомендаціями АІТ необхідно продовжувати на термін 3–5 років. Однак отримані дані свідчать про її вплив уже на першому році лікування. При диференціальному аналізі ЯЖ за симптомами, емоційною функцією та активністю отримана тотожна динаміка. Зокрема, при оцінці симптомів показана статистично значуща різниця зазначеного показника через 12 місяців лікування дітей з використанням АІТ та без неї, як і для аналізу емоційної функції та активності.

Не викликає сумніву вплив порушень вентиляційної функції легень за даними спірометрії на якість життя хворих, це підтверджено кореляційним зв'язком між загальним показником ЯЖ і значеннями ОФВ₁, ПОШ_{вид}. У цілому саме тяжкість БА має обернений кореляційний зв'язок середньої сили з показником ЯЖ.

У той же час показаний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між показником ЯЖ через 12 місяців і проведенням АІТ, що важливо для складання індивідуальної програми лікування хворого.

Слід зауважити, що використання мініопитувальника MiniPAQLQ у дітей є кропіткою роботою, що вимагає значного часу для навчання дитини, зокрема, надзвичайно важливо бути впевненим, що вона добре розуміє запитання і термін «упродовж останніх 7 днів».

Висновки

1. У дітей шкільного віку з бронхіальною астмою і сенсibiliзацією до алергенів котів має місце зниження показників якості життя згідно з мініопитувальником MiniPAQLQ, як загального, так і при оцінці симптомів, емоційної функції та активності. Загальний показник якості життя має обернений кореляційний зв'язок з тяжкістю бронхіальної астми.

2. На тлі базисної терапії бронхіальної астми через 12 місяців лікування спостерігається односпрямована позитивна динаміка зазначених показників, що має статистичну значимість, крім симптомів у дітей з тяжкою астмою.

3. Аналіз динаміки показників якості життя в групах дітей, які отримували алергенспецифічну імунотерапію на тлі базисної терапії і які отримували лише базисну терапію, свідчить про доцільність залучення алергенспецифічної імунотерапії до комплексного лікування дітей шкільного віку з бронхіальною астмою і сенсibiliзацією до алергенів котів.

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

Інформація про фінансування. Фінансування даного дослідження проводилося з державного бюджету. Упровадження 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. Волосовець О.П., Більбот Ю.К., Кривопустов С.П., Мозирська О.В., Кривопустова М.В., Прохорова М.П., Купкіна А.В. Бронхіальна астма в дітей України: медико-екологічні паралелі захворюваності та поширеності. Медичні перспективи. 2020. Т. 25. № 3. С. 184–191.
2. Monteiro F.P., Solé D., Wandalsen G. Quality of life of asthmatic children and adolescents: Portuguese translation, adaptation, and validation of the questionnaire "Pediatric Quality of Life (PedsQL) Asthma Module". *J. Asthma*. 2017. 54(9). 983–989. doi:10.1080/02770903.2016.1277543.
3. Montalbano L., Ferrante G., Montella S., Cilluffo G., Di Marco A., Bozzetto S., Di Palma E. et al. Relationship between quality of life and behavioural disorders in children with persistent asthma: a Multiple Indicators Multiple Causes (MIMIC) model. *Sci Rep*. 2020 Apr 24. 10(1). 6957. doi: 10.1038/s41598-020-62264-9.
4. Kouzegaran S., Samimi P., Ahanchian H., Khoshkhui M., Behmanesh F. Quality of Life in Children with Asthma versus Healthy Children. *Open Access Maced. J. Med. Sci*. 2018 Aug 16. 6(8). 1413–1418. doi: 10.3889/oamjms.2018.287.
5. Battula M., Arunashekar P., Nagarajan V.P. A Prospective Study to Assess the Quality of Life in Children with Newly Diagnosed Asthma and Their Caregivers using the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire. *J. Prim. Care Community Health*. 2020 Jan–Dec. 11. 2150132720961272. doi: 10.1177/2150132720961272.
6. Howell C.R., Thompson L.A., Gross H.E., Reeve B.B., Huang S.W., DeWalt D.A., Huang I.C. Association of consistently subop-

timial quality of life with consistently poor asthma control in children with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2017 Dec. 119(6). 562–564.e1. doi: 10.1016/j.anaai.2017.09.053. Epub 2017 Nov 6.

7. Akhiwu H.O., Dami N., Oguiche S. Assessment of the health related quality of life in children with asthma in a tertiary hospital in North Central, Nigeria. *Pan. Afr. Med. J*. 2022 Jan 20. 41. 58. doi: 10.11604/pamj.2022.41.58.30171.

8. Agrawal S., Iqbal S., Patel S.J., Freishtat R., Kochhar-Bryant C. Quality of life in at-risk school-aged children with asthma. *J. Asthma*. 2021 Dec. 58(12). 1680–1688. doi: 10.1080/02770903.2020.1825732.

9. Costa D.D., Pitrez P.M., Barroso N.F., Roncada C. Asthma control in the quality of life levels of asthmatic patients' caregivers: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *J. Pediatr. (Rio J)*. 2019 Jul–Aug. 95(4). 401–409. doi: 10.1016/j.jpmed.2018.10.010.

10. 2021 GINA Main Report — Global Initiative for Asthma — GINA [Internet]. Global Initiative for Asthma — GINA. 2022 [cited 25 April 2022]. <https://ginasthma.org/gina-reports/>

11. de Blay F., Gherasim A., Casale T.B., Doyen V., Bernstein D. Which patients with asthma are most likely to benefit from allergen immunotherapy? *J. Allergy Clin. Immunol*. 2022 Mar. 149(3). 833–843. doi: 10.1016/j.jaci.2022.01.011.

12. Hallit S., Raheison C., Waked M., Hallit R., Layoun N., Salameh P. Validation of the mini pediatric asthma quality of life questionnaire and identification of risk factors affecting quality of life among Lebanese children. *J. Asthma*. 2019 Feb. 56(2). 200–210. doi: 10.1080/02770903.2018.1441417.

13. Verma S., Awasthi S., Gupta S. Association of Self-Reported Quality of Life in Children With Level of Bronchial Asthma Control. *Asian Journal of Clinical Pediatrics and Neonatology*. July 2020. Vol. 8. № 2. P. 16–22. doi:10.47009/ajcpn.2020.8.2.4.

Отримано/Received 04.04.2022

Рецензовано/Revised 16.05.2022

Прийнято до друку/Accepted 28.05.2022 ■

Information about authors

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

Assessment of the quality of life of school-age children with asthma and sensitization to cat allergens

Abstract. Background. The medical and social significance of asthma is emphasized by the impact on various aspects of children's lives — physical, emotional, social, educational. The aim of the study: to assess the quality of life of school-age children with asthma and sensitization to cat allergens in the dynamics of treatment. **Materials and methods.** The study included 128 children aged 6–17 years with asthma and sensitization to cat allergens. A mini-Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (MiniPAQLQ) was used. **Results.** All patients have a decrease in quality of life, both overall and in the assessment of symptoms, emotional function and activity. Overall quality of life is inversely correlated with the severity of asthma. There was a statistically significant difference between the overall quality of life after 12 months of treatment in children who received allergen-specific immunotherapy on the

background of basic therapy and in children who received only basic therapy in favor of allergen-specific immunotherapy. The same dynamics is indicated according to symptoms, emotional function and activity. A direct correlation between overall quality of life and allergen-specific immunotherapy has been shown. **Conclusions.** In schoolchildren with asthma and sensitization to cat allergens, there is a decrease in quality of life. Against the background of basic therapy, their positive dynamics is observed, which is statistically significant, except for the assessment of symptoms in children with severe asthma. The inclusion of allergen-specific immunotherapy in the complex treatment of school-age children with asthma and sensitization to cat allergens to improve the quality of life of patients is justified.

Keywords: cat allergens; asthma; children; therapy; quality of life

Діагностична цінність функціональних проб у визначенні стану кардіореспіраторної системи

Резюме. Мета: вивчити характер змін кардіореспіраторної системи при явищах короткотривалої гіпоксемії при проведенні довільних тестів із затримкою дихання. **Матеріали та методи.** У роботі подані результати обстеження дітей шкільного віку, хворих на гострий бронхіт, з обструктивним синдромом і без нього (60 пацієнтів) і групи здорових дітей (52 особи). У пацієнтів проводилась пульсоксиметрія в поєднанні з довільними гіпоксичними тестами на затримку дихання з реєстрацією даних на комп'ютері й виконувалася проба Руф'є. **Результати.** У пацієнтів тяжкість перебігу бронхіту в першу добу була середньою — $7,79 \pm 0,19$ бала за шкалою BSS-red. Рівень сатурації крові киснем відповідав нормальним показникам (понад 95 %), але між групами була різниця: у пацієнтів з обструктивним синдромом він становив $98,60 \pm 0,04$ %, а за відсутності цього синдрому — $98,80 \pm 0,03$ %, що було нижче, ніж у контрольній групі — $99,00 \pm 0,01$ % ($p < 0,05$). Тривалість затримки дихання не мала суттєвої різниці між групами, але після її проведення спостерігалось незначне зниження рівня сатурації. Більшою була реакція на затримку дихання на видиху. Підтримка рівня оксигенації у хворих на бронхіт досягалася за рахунок збільшення частоти серцевих скорочень. Через явища відносної гіпоксемії периферичних тканин у період реконвалесценції відмічено зниження толерантності до фізичного навантаження за пробою Руф'є. **Висновки.** Встановлено, що навіть при нетяжких формах гострого бронхіту в дітей за даними функціональних проб реєструється зниження резервів газообміну, особливо за наявності обструктивного синдрому. Компенсаторні механізми для підтримки сатурації крові базуються на збільшенні системного кровотоку за рахунок зростання частоти серцевих скорочень.

Ключові слова: діти; гострий бронхіт; пульсоксиметрія; тести із затримкою дихання

Вступ

Захворювання дихальної системи в дітей різних вікових груп є найбільш частою патологією, що має широкий спектр клінічних проявів, коливається за тривалістю перебігу й наявністю наслідків [1]. У дитячому віці відбувається формування найважливіших фізіологічних кардіореспіраторних функцій. При цьому дихальна система безпосередньо контактує із зовнішнім середовищем і одна з перших реагує на його зміни, унаслідок чого патологічні й несприятливі мікросоціальні умови впливають на функціонування дитячого організму в цілому. Найважливішим показником дихальної системи є забезпечення ефективного газообміну. Зниження показника сатурації крові киснем і

виникнення гіпоксемії відображають дефіцит газообміну й рівень кардіометаболічних змін [2, 3]. Газообмін страждає з різних причин у всі періоди дитячого віку й може мати значний вплив на розвиток дитини, а в деяких ситуаціях — навіть загрожувати життю. Особлива увага сьогодні приділяється цій патофізіологічній проблемі у зв'язку з епідемією COVID-19, що спонукала до широкого застосування найбільш доступного методу контролю — периферійної пульсоксиметрії [4, 5].

Комплексний розвиток діагностичних і моніторингових технологій оцінки газообміну в поєднанні з функціональними пробами в сучасній медицині допомагає краще оцінити його зміни при різних захворюваннях, у перебігу яких можуть виникнути гострі розлади крово-

обігу, у критичних випадках, при фізичних і спортивних навантаженнях тощо [6, 7]. У педіатрії моніторинг регіонарної тканинної оксигенації набув широкого застосування з появою простих неінвазивних приладів для пульсоксиметрії. І, звичайно, контроль забезпечення тканин киснем є обов'язковим у клініці невідкладних станів, у реанімаційних відділеннях, при захворюваннях кардіореспіраторної системи різної тяжкості [8]. Оцінка гемодинамічного стану пацієнта важлива для покращення оксигенації тканин кінцевих органів для мінімізації розвитку ускладнень при різних захворюваннях і навіть запобігання смерті. Часто спостерігаються явища дисонансу між нормальною макроперфузією (серцевий викид і артеріальний тиск) і гіперперфузією тканин унаслідок дефектів мікроциркуляції в капілярному руслі [7, 9]. Неінвазивна тканинна оксиметрія може допомогти вчасно виявити гемодинамічну нестабільність і непомітну гіпоксію, встановити толерантність до фізичних навантажень [10]. У педіатричній клінічній практиці найбільш часто пульсоксиметрія застосовується в неонатології, реаніматології, при пневмоніях, бронхіолітах, бронхіальній астмі та при апное різного генезу, а також у спортивній і шкільній медицині [8, 10–12].

Крім клінічних, інструментальних і морфометричних показників в оцінці стану кардіореспіраторної системи широко застосовуються функціональні тести. До них входять проби з дозованим фізичним навантаженням, проби з довільною затримкою дихання, реакція на вдихання вуглекислого газу й кисню, на медикаментозні препарати тощо [13, 14]. Функціональні проби із затримкою дихання, запропоновані досить давно, тривалий час не використовувалися як діагностичний засіб у клінічних обстеженнях, але останнім часом вони стали досить популярними, особливо в поєднанні з пульсоксиметрією. Усе ж таки питання оцінки стану кардіореспіраторної системи за допомогою цих методик потребують додаткового вивчення.

Мета дослідження: вивчити характер змін кардіореспіраторної системи при явищах короткотривалої гіпоксемії при проведенні довільних тестів із затримкою дихання.

Матеріали та методи

У роботі проаналізовано результати обстеження дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу гострого бронхіту (ГБ), з обструктивними явищами (перша група) і без них (друга група) — по 30 пацієнтів, а також контрольної групи клінічно здорових дітей — 52 особи. У пацієнтів вивчалися клінічна симптоматика, тяжкість перебігу й ступінь обструкції. Тяжкість бронхіту оцінювали в динаміці за дитячим варіантом шкали BSSped (Bronchitis Severity Scale), яка

включає п'ятибальну оцінку трьох основних симптомів — інтенсивності кашлю, кількості хрипів при аускультації та ступеня задухи [15]. Показники пульсу й сатурації реєструвалися за даними пульсоксиметрії впродовж 5–10 хвилин і записувалися в графічному й табличному інтерфейсі на комп'ютері. Дослідження виконувалось як у стані спокою, так і разом із довільними гіпоксичними тестами на затримку дихання на вдиху й на видиху. Така методика дозволяє встановити оксигенацію тканин і виявити гемодинамічну нестабільність кровотоку й приховану гіпоксію. Результати обстеження порівнювалися з даними контрольної групи й оброблялися методами статистики з використанням програми Statistica 6.0 (StatSoft).

Результати та обговорення

Розвитку ГБ передували прояви гострої респіраторної інфекції у верхніх відділах: явища ринофарингіту домінували в дітей другої групи (56,7 % проти 26,5 % у першій групі), прояви ларинготрахеїту були частішими в пацієнтів першої групи (32,3 % проти 13,3 % у другій групі). Діти при госпіталізації мали незначне підвищення температури тіла (в середньому $37,4 \pm 0,5$ °C), хоча в частини дітей (20,6 %) температура була понад 38 °C. У цілому переважав бронхіт середньої тяжкості, а показник BSS у першу добу становив $7,79 \pm 0,19$ бала. На 2-гу — 3-тю добу перебування в стаціонарі, після нормалізації температури, у дітей проводився запис пульсоксиметрії і виконувалися проби з довільною затримкою дихання. Рівень сатурації крові киснем (SpO_2) був у межах 95–99 %, що відповідає нормальним показникам, але між групами була встановлена вірогідна різниця — найнижчий рівень був у дітей першої групи ($98,60 \pm 0,04$ %), у другій він був дещо вищим ($98,80 \pm 0,03$ %), але обидва показники були меншими, ніж у контрольній групі ($99,00 \pm 0,01$ %), $p < 0,05$ (рис. 1).

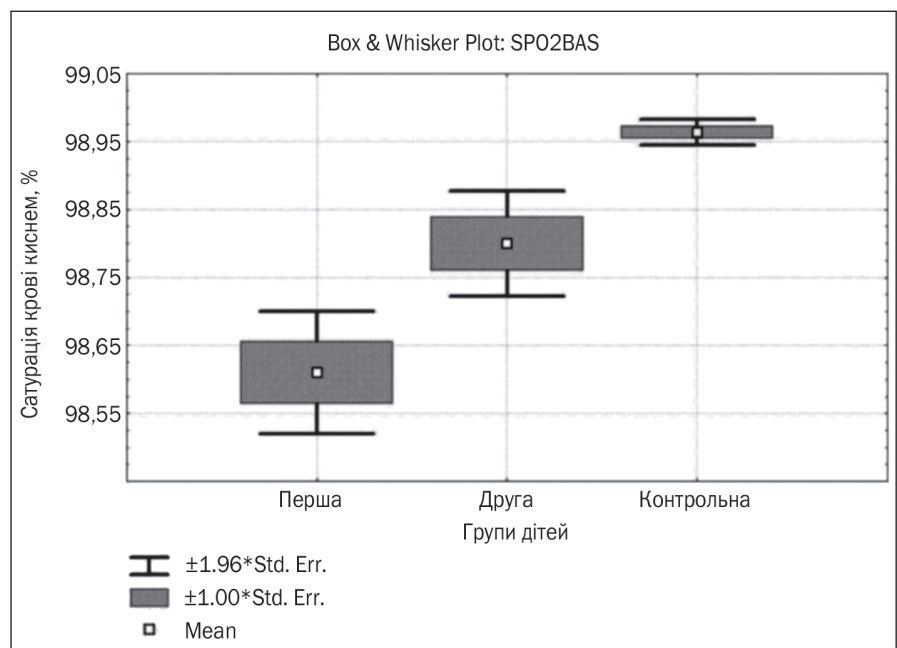


Рисунок 1. Рівень сатурації крові киснем

У подальшому аналізувалась тривалість довільної затримки дихання, показники частоти пульсу й рівня сатурації. Величина затримки дихання на вдиху (проба Штанге) в обстежених дітей не різнилася між групами й становила в першій групі $35,80 \pm 2,27''$, у другій — $37,80 \pm 2,63''$ і в контрольній — $36,70 \pm 1,60''$. Але медіана тривалості затримки дихання на вдиху в першій групі була в межах 25–30'', у другій — 30–35'', тоді як у контрольній пік припадав на діапазон 35–40''. Порівняння показників сатурації і частоти серцевих скорочень (ЧСС) після проведення тесту показало компенсаторне зростання частоти пульсу для збереження ефективного кровотоку й насичення крові киснем (рис. 2). При цьому найбільше зростання ЧСС реєструвалося в дітей першої групи, хоча було недостатнім для підтримання рівня сатурації, який становив у середньому $94,80 \pm 0,48\%$, а в 7 дітей (23,3 %) він був нижчим за 94 %. У другій групі рівень сатурації становив у середньому $97,60 \pm 0,08\%$ і не знижувався менше

за 95 % у жодної дитини. У контрольній групі рівень сатурації становив у середньому $98,50 \pm 0,07\%$, також без реєстрації зниження менше за 95 % у жодної дитини.

Більш динамічною була реакція серцево-судинної системи зі зростанням ЧСС у дітей дослідних груп після проведення тесту із затримкою дихання на видиху (тест Генчі). Середня тривалість затримки дихання не різнилася вірогідно між групами й становила в першій групі $21,00 \pm 1,39''$, у другій — $22,50 \pm 1,88''$ і в контрольній — $23,20 \pm 1,75''$. Не було також відмічено вірогідної різниці між групами в показниках сатурації крові (рис. 3). Утім, стабільність показника сатурації досягалася за рахунок значного прискорення ЧСС. Так, показник ЧСС у першій групі становив $100,5 \pm 2,0$, у другій — $91,1 \pm 2,2$, у контрольній — $84,1 \pm 1,5$ ($p < 0,05$).

Оскільки обидві проби відображають стан функціональних резервів при транспортуванні кисню до тканин, їх зниження можна вважати свідченням порушень газообміну, яке частково компенсується збільшенням

частоти дихання й прискоренням ЧСС. Схожі дані були отримані в пацієнтів із хронічними обструктивними станами в дослідженні, проведеному у відділенні пульмонології університетської клініки ЛаРабта в Тунісі [6]. Авторами також було показано функціональні зв'язки газообміну з вентиляційними порушеннями.

Перед випискою зі стаціонару в пацієнтів проводили тест на толерантність до фізичного навантаження (проба Руф'є). У контрольній групі показник «добре» (5–10 балів) був у 94,6 % дітей, показник «задовільно» (10–15 балів) — у 5,4 %. У першій групі показник «добре» був у 55,6 % дітей, показник «задовільно» — у 35,5 %, показник «погано» (15–20 балів) — у 8,9 %. У другій групі показник «добре» був у 86,3 % дітей, показник «задовільно» — у 13,7 %. Дані цього тесту вказують на значне зниження толерантності до фізичного навантаження в дітей з обструктивним синдромом, що, можливо, пов'язано із загальною інтоксикацією і відносною гіпоксемією периферичних тканин.

Висновки

Отже, навіть при нетяжких формах гострого бронхіту в дітей при проведенні функціональних проб реєструється зменшення резервів газообміну. Ступінь їх зниження був більший за наявності обструктивного синдрому. Компенсаторні механізми для

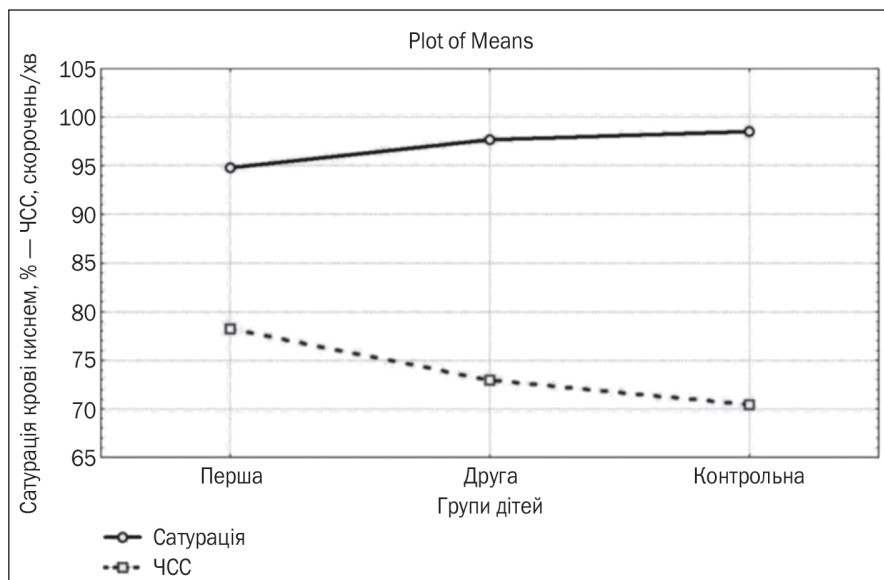


Рисунок 2. Показники ЧСС і рівня сатурації крові після тесту Штанге

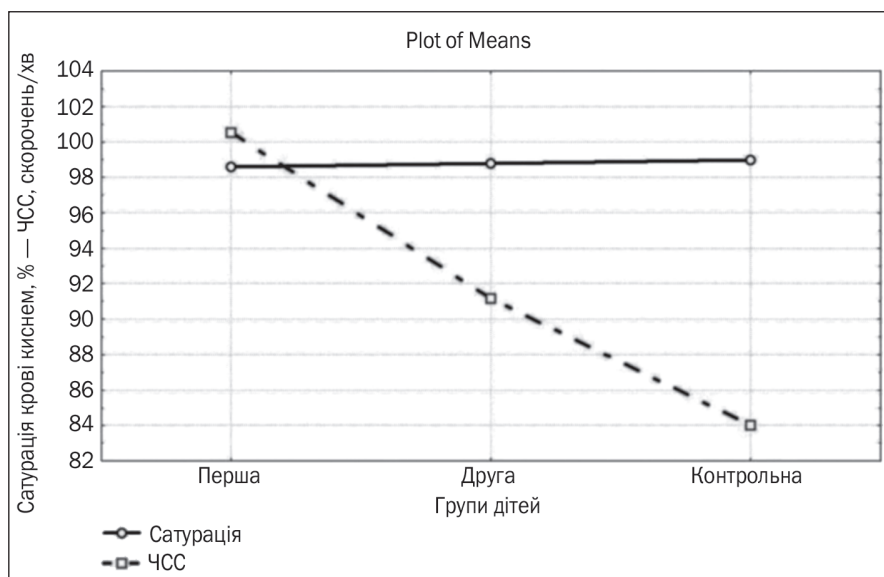


Рисунок 3. ЧСС й рівень сатурації після затримки на видиху

підтримки сатурації крові базуються на збільшенні системного кровотоку за рахунок зростання ЧСС.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним при подальших дослідженнях є вивчення можливостей корекції виявлених порушень.

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

Список літератури

1. Антупкін Ю.Н., Волосовец О.П., Майданник В.Х. Динаміка захворюваності та поширеності бронхолегеневої патології в дітей. *Современная педиатрия*. 2016. 2(74). 73-77.
2. Cui Y., Sun X.G., Ci Z. et al. The effectiveness of different respiration models to the amplitude of waveform information in arterial blood gas. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2021 Jan. 37(1). 40-44. Chinese. doi: 10.12047/j.cjap.0078.2021.103.
3. Park H.Y., Kim J.W., Nam S.S. Metabolic, cardiac, and hemorheological responses to submaximal exercise under light and moderate hypobaric hypoxia in healthy men. *Biology (Basel)*. 2022 Jan 15. 11(1). 144. doi: 10.3390/biology11010144.
4. Crooks C.J., West J., Morling J.R. et al. Pulse oximeters' measurements vary across ethnic groups: An observational study in patients with Covid-19 infection. *Eur. Respir. J.* 2022 Jan 27. 2103246. doi: 10.1183/13993003.03246-2021.
5. Messineo L., Perger E., Corda L. et al. Breath-holding as a novel approach to risk stratification in COVID-19. *Crit. Care*. 2021 Jun 14. 25(1). 208. doi: 10.1186/s13054-021-03630-5.
6. Hedhli A., Slim A., Ouahchi Y. et al. Maximal voluntary breath-holding tele-inspiratory test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Mens Health*. 2021 May-Jun. 15(3). 15579883211015857. doi: 10.1177/15579883211015857.
7. Ideguchi H., Ichiyasu H., Fukushima K. et al. Validation of a breath-holding test as a screening test for exercise-induced hypoxemia in chronic respiratory diseases. *Chron. Respir. Dis*. 2021 Jan-Dec. 18. 14799731211012965. doi: 10.1177/14799731211012965.
8. Poorzargar K., Pham C., Ariaratnam J. et al. Accuracy of pulse oximeters in measuring oxygen saturation in patients with poor peripheral perfusion: a systematic review. *J. Clin. Monit. Comput*. 2022 Feb 4. doi: 10.1007/s10877-021-00797-8.
9. Yang X., Diao L., Chen Y. et al. Feasibility of pulse oxygen saturation for the condition evaluation of acute respiratory distress syndrome patients in the Lijiang region. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2021 Dec. 33(12). 1447-1452. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20210518-00737.
10. Martin-Escudero P., Cabanas A.M., Fuentes-Ferrer M., Galindo-Canales M. Oxygen saturation behavior by pulse oximetry in female athletes: breaking myths. *Biosensors (Basel)*. 2021 Oct 14. 11(10). 391. doi: 10.3390/bios11100391.
11. Taboni A., Fagoni N., Fontollet T. et al. Breath holding as an example of extreme hypoventilation: experimental testing of a new model describing alveolar gas pathways. *Exp. Physiol*. 2020 Dec. 105(12). 2216-2225. doi: 10.1113/EP088977.
12. Urakov A., Urakova N., Gurevich K., Muhutdinov N. Cardiology, respiratory failure, and tolerance of hypoxia in the context of COVID-19: a multidisciplinary perspective. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2022 Jan 17. 23(1). 21. doi:10.31083/j.rcm2301021.
13. Oka H., Nakau K., Nakagawa S. et al. Comparison of myocardial T1 mapping during breath-holding and free-breathing. *Cardiol. Young*. 2021 Aug 9. 1-5. doi: 10.1017/S1047951121003292.
14. Романчук О.П., Величко В.І., Бажора Я.І. Реактивність кардіореспіраторної системи в пацієнтів з бронхіальною астмою за даними тестів з керованим диханням. *Запорізький медичний журнал*. 2019. 4(115). 449-457. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.4.173191.
15. Абатуров О.І., Токарева Н.М. Можливості використання шкали Bronchitis Severity Score для оцінки ефективності лікування гострого бронхіту в дітей. *Здоров'я дитини*. 2020. 6(15). 420-428. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.6.2020.215527>.

Отримано/Received 31.01.2022

Рецензовано/Revised 10.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 18.02.2022 ■

Information about authors

Mabrouk Ben Othmen, PhD student, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
Yurii Nechytailo, MD, PhD, DMSci, Profesor, Head of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: nechytailo.yuri@bsmu.edu.ua; phone: +38 (050) 5625426; orcid.org/0000-0003-3050-961X

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.

M. Ben Othmen, Yu.M. Nechytailo

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Diagnostic value of functional tests in determining the condition of the cardiorespiratory system

Abstract. Background. The purpose was to study the nature of changes in the cardiorespiratory system in the case of short-term hypoxemia during functional tests with breath-holding. **Materials and methods.** The paper presents the results of a survey of school-age children with acute bronchitis with and without obstructive syndrome (60 patients) and a group of healthy children (52 people). Patients underwent pulse oximetry in combination with hypoxic tests for breath-holding with data recording on a computer and performed a Ruffier test. **Results.** The severity of bronchitis in patients in the first days was average on the BSS-ped scale — 7.79 ± 0.19 points. The level of blood oxygen saturation was normal (above 95 %), but there was a difference between the groups: in patients with obstructive syndrome it was 98.60 ± 0.04 %, in the absence of this syndrome — 98.80 ± 0.03 %, which was lower than in the control

group — 99.00 ± 0.01 % ($p < 0.05$). Time of breath-holding did not differ significantly between groups, but there was a slight decrease in saturation after them. There was greater reaction to breath-holding on exhalation. Level of oxygenation in patients with bronchitis achieved by increasing heart rate. Due to the phenomena of relative hypoxemia of peripheral tissues during convalescence, there was a decrease in tolerance to physical loading after the Ruffier test. **Conclusions.** It is established that even in mild forms of acute bronchitis in children, according to functional tests, there is a decrease in gas exchange reserves, especially in the presence of obstructive syndrome. Compensatory mechanisms to maintain blood saturation are based on increasing systemic blood flow due to increased heart rate.

Keywords: children; acute bronchitis; pulse oximetry; breath-holding tests

Мастоцитоз. Загальні поняття, погляд на ведення хворих, приклади клінічного перебігу захворювання

Резюме. Актуальність. Мастоцитоз — захворювання, для якого характерна наявність тучних клітин у різних органах. Шкіра вражається найчастіше. Практично у кожного пацієнта с діагнозом «мастоцитоз» наявні шкірні ураження. Для цього захворювання характерними ознаками є почервоніння, свербіж, біль у животі, діарея, скелетно-м'язовий біль, гіпотензія. Ці особливості з'являються у результаті вивільнення медіатора тучних клітин та його інфільтрації в органи-мішені. **Матеріали і методи.** У цій статті описані симптоми й ознаки шкірного та системного мастоцитозу, принципи їх діагностики, що базуються на нещодавно оприлюднених міжнародних рекомендаціях. **Результати.** Відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я 2016 року, мастоцитоз поділяють на шкірний мастоцитоз, системний мастоцитоз та тучноклітинну саркому. Шкірний мастоцитоз поділяється на три підтипи: макулопапульозний шкірний мастоцитоз, дифузний шкірний мастоцитоз та шкірна мастоцитома. Постійна телеангієктазія макулярної еруптивної форми більше не вважається окремою одиницею. Системний мастоцитоз, у свою чергу, також поділяється на індолентний, тліючий, агресивний та асоційований з гематологічним новоутворенням. **Висновки.** Шкірні прояви мастоцитозу можуть відрізнятися залежно від віку. Нещодавно було оновлено класифікацію шкірного мастоцитозу. Як правило, у пацієнтів з мастоцитозом у дитячому віці захворювання перебігає як шкірний мастоцитоз і спонтанно регресує у період статевого дозрівання. Навпаки, у дорослих пацієнтів, незважаючи на ураження шкіри, часто спостерігається системне ураження, а перебіг захворювання зазвичай хронічний. Тобто хворіти можуть пацієнти любого віку. У статті описуються причини і патогенез мастоцитозу з оглядом клінічних особливостей, підходів до діагностики та терапії залежно від віку та тяжкості перебігу захворювання. Наведені клінічні випадки для візуального ознайомлення з клінічною картиною різних форм мастоцитозу.

Ключові слова: мастоцитоз; шкірний мастоцитоз; системний мастоцитоз

Вступ

Мастоцитоз — гетерогенна група захворювань, обумовлених надмірним зростанням та накопиченням тучних клітин (ТК) в одному або кількох органах, що також вважається клональним гемопоетичним захворюванням, яке опосередковується мутацією мембранного рецептора КІТ тучних клітин [1].

Уперше опис мастоцитозу як захворювання шкіри подали Nettleship і Tay у 1869 році. Через кілька років було введено термін «пігментна кропив'янка». У 1879

році Ehrlich вперше описав тучні клітини, а в 1887 році Paul Gerson Unna виявив феномен накопичення тучних клітин саме при пігментній кропив'янці. Протягом багатьох років мастоцитоз вважався виключно шкірним захворюванням, поки в 1949 році не було подано опис першого спостереження системного мастоцитозу. Серед хворих на системний мастоцитоз виділили окремі прогностичні підгрупи, що послужило основою для першої класифікації захворювання.

Класифікація форм мастоцитозу

Відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на підставі клінічної картини, перебігу та виживання виділяють різні підтипи мастоцитозу (табл. 1).

Поширеність мастоцитозу

Мастоцитоз є рідкісним захворюванням із поширеністю 9 випадків на 100 000 населення. Може виникнути у будь-якому віці. Однак у більше ніж 50 % випадків мастоцитозу дебют захворювання припадає на перші 2 роки життя. Захворювання може дебютувати у двох вікових групах: у перші 6 місяців життя та після 20–35 років.

Чоловіки та жінки хворіють однаково часто. Сімейні випадки трапляються вкрай рідко [2]. Більше ніж 80 % хворих на системний мастоцитоз мають ураження шкіри.

У дітей частіше зустрічається шкірний мастоцитоз з можливим спонтанним регресуванням на відміну від дорослих, у яких переважно виявляють системний процес.

При млявому (індолентному) системному мастоцитозі шкіра залучена в патологічний процес у 95 % випадків. При злоякісних формах системного мастоцитозу висипання діагностують дещо рідше, у 50 % хворих. Таким чином, у всіх пацієнтів із клінічними проявами мастоцитозу насамперед необхідно виключити системний процес [1].

Відповідно до ВООЗ, виділяють такі критерії діагностики системного мастоцитозу:

- множинні конгломерати з ТК (≥ 15) у кістковому мозку та/або інших органах, за винятком шкіри (головний критерій);
- виявлення понад 25 % атипичних ТК у кістковому мозку або інших органах, крім шкіри (додатковий критерій);
- наявність точкової мутації KIT D816V у кістковому мозку, периферичній крові або інших органах, крім шкіри (додатковий критерій);
- експресія CD2 та/або CD25 гладкими клітинами в кістковому мозку (додатковий критерій);
- рівень триптази у сироватці крові більше ніж 20 нг/мл без інших мієлопроліферативних захворювань (додатковий критерій).

Для встановлення діагнозу необхідна наявність одного головного критерію у поєднанні з одним додатковим або трьома додатковими критеріями.

Патогенез мастоцитозу

У розвитку мастоцитозу важливу роль відіграють тучні клітини. У нормі ТК мають гемопоетичне походження з CD13⁺CD34⁺CD117⁺ гемопоетичних клітин-попередників. Попередники тучних клітин мігрують із кісткового мозку в кров, а потім у тканини, де й закінчується їхнє диференціювання. Тривалість клітинного циклу тучних клітин у тканинах варіює від кількох тижнів до місяців. У результаті тучні клітини набувають морфологічні, імунофенотипові та функціональні особливості тканин, у яких вони розташовані, зберігаючи свою проліферативну активність.

Тучні клітини — клітини імунної системи, розташовані в тканинах. У найбільшій кількості розташовуються у шкірі, дихальній системі, травному тракті та сечостатевої шляхах поблизу кровоносних та лімфатичних судин, а також периферичних нервів. Завдяки експресії широкого спектра рецепторів та вивільненню різних медіаторів ТК відіграють ключову роль у реакціях вродженого та набутого імунітету та є важливими клітинами у здійсненні захисту проти деяких бактеріальних інфекцій. ТК можуть ініціювати та контролювати вроджену імунну відповідь на інвазивні збудники. Найвідоміша роль ТК — це, безсумнівно, їхня ефекторна функція при алергічних реакціях. При реакціях гіперчутливості негайного I типу ТК активуються при перехресному зв'язуванні алергеном поблизу розташованих алерген-специфічних IgE, асоційованих з високоафінним IgE-рецептором на поверхні ТК. У результаті у сенсibilізованих осіб під впливом алергену відбувається IgE-залежна активація ТК з подальшим вивільненням більшої кількості преформованих та знову синтезованих медіаторів, цитокінів та хемокинів. Крім того, можлива IgE-незалежна активація ТК різними тригерами, включаючи фізичні фактори, фрагменти комплекменту, фактор стовбурових клітин, нейропептиди, цитокіни, бактеріальні продукти (ліпополісахариди), деякі отрути та токсини й фармакологічні препарати.

Таким чином, при мастоцитозі ТК можуть бути активовані IgE-залежними (алергени) та IgE-незалежними

Таблиця 1. Класифікація форм мастоцитозу за ВООЗ

Шкірний мастоцитоз (ШМ)	— Плямисто-папульозний шкірний мастоцитоз або пігментна кропив'янка; — дифузний шкірний мастоцитоз; — мастоцитоматоз шкіри (шкірна мастоцитоматоз)	
Системний мастоцитоз (СМ)	Індолентний СМ (ICM) Тліючий СМ (TCM) СМ з асоційованим гематологічним новоутворенням (СМ-АГН)	
	Агресивний СМ (АСМ)	«Нетрансформований» варіант «Трансформація» в АСМ (АСМ-т)
	Лейкемія тучних клітин (ЛТК)	Класичний варіант Алейкемічний варіант
Саркома тучних клітин (СТК)		

механізмами, що веде до вивільнення медіаторів запалення та цитокінів під впливом як алергенів, так і багатьох інших факторів, включаючи опіати, міорелаксанти та фізичні тригери.

Для діагностики мастоцитозу потрібна відповідність кільком критеріям. Підвищена концентрація триптази у сироватці, щільні інфільтрати тучних клітин у вогнищах ураження шкіри або в кістковому мозку, експресія CD2 та CD25 на тучних клітинах кісткового мозку або наявність мутації c-kit можуть допомогти у діагностиці [3].

У пацієнтів з мастоцитозом відзначається підвищений рівень сироваткової триптази та гістаміну в крові. Гістамін діє через чотири рецептори, H_1 – H_4 , підвищуючи проникність судинної стінки, сприяючи вазодилатації, звуженню гладких м'язів бронхів та травного тракту, посиленню продукції шлункової кислоти парієтальними клітинами (через H_2 -рецептори) та виникненню свербіжу. Гістамін, лейкотрієни та ендотелін викликають гіпотонію та набряки шляхом впливу на ендотелій судин. При спонтанній активації ТК, що знаходяться в різних тканинах, медіатори, що вивільняються, впливають як на сам орган, так і на його імунні клітини. Клінічно ці патофізіологічні ефекти можуть призвести до анафілаксії. Таким чином, різноманітність медіаторів ТК обумовлює широку варіабельність симптомів мастоцитозу.

Клінічні прояви мастоцитозу

Клінічні прояви мастоцитозу пов'язані з вивільненням медіаторів ТК та інфільтрацією тканин ТК. Симптоми включають свербіж, почервоніння, прискорене серцебиття, головний біль, біль у животі, діарею, гіпотонію, анафілаксію, дратівливість, депресію, непритомний стан і скелетно-м'язовий біль. Раптова поява симптомів може бути індукована численними екзогенними факторами, такими як тертя, тепло, укуси, вплив стресу, вживання наркотичних речовин. Інтенсивність симптомів варіює від помірних до тяжких чи навіть загрожуючи життю. Різні органи, у тому числі шкіра (свербіж та почервоніння), ШКТ (диспептичні розлади), центральна нервова система (головний біль, депресія, когнітивні розлади) та кістково-м'язова система (остеопенія, остеопороз) можуть бути залучені до патологічного процесу [4].

Шкірний мастоцитоз — ізольоване ураження шкіри без ураження внутрішніх органів.

У шкірній формі мастоцитозу виділяють:

- плямисто-папульозний шкірний мастоцитоз або пігментна кропив'янка;
- дифузний шкірний мастоцитоз;
- локалізовану мастоцитому шкіри.

У деяких хворих, крім плямисто-папульозних висипань, наявні телеангіектазії, переважно на шкірі грудей, плечей, шиї та верхньої частини спини. Однак наявність телеангіектазій не є критерієм для виділення окремого підтипу шкірного мастоцитозу. Телеангіектатичний підтип шкірного мастоцитозу був виключений із сучасної класифікації мастоцитозу [10].

Висип при пігментній кропив'янці представлений плямами та папулами бурого-червоного кольору різного

діаметра, розташованими на шкірі тулуба та кінцівок, переважно проксимальних відділів. Спочатку висипка з'являється на шкірі стегон, пахвових западин або нижньої половини тулуба і далі поширюється по всьому шкірному покриву.

Симптом Дар'є є важливою діагностичною ознакою при ураженні шкіри, зумовленому мастоцитозом: при механічному впливі на вогнище (близько 5 разів) шляхом помірного тиску за допомогою шпателя відзначається поява набряклості та почервоніння в ділянці висипань. Симптом Дар'є не завжди позитивний у дорослих хворих [5].

Слід зазначити, що антигістамінні препарати можуть зменшувати уртикарноподібні зміни висипань. У маленьких дітей з мастоцитомою або поліморфним варіантом пігментної кропив'янки виявлення симптому Дар'є може спровокувати раптове почервоніння всього шкірного покриву та/або системну гіпотензію, у зв'язку з чим проведення цього діагностичного тесту у таких пацієнтів не рекомендовано [11].

Плямисто-папульозний шкірний мастоцитоз поділений на два підтипи:

- 1) мономорфний варіант, що характеризується висипаннями малих розмірів (до 5 мм у діаметрі);
- 2) поліморфний варіант, що характеризується поліморфними (часто великими) висипаннями, а саме бляшками і вузлами, що мають тенденцію до трансформації в плями і папули.

У дорослих хворих на мастоцитоз зустрічається переважно мономорфний варіант. Отже, лише мономорфний варіант зберігається протягом усього життя, тоді як поліморфні висипання зазвичай регресують у період статевого дозрівання.

При дифузному шкірному мастоцитозі відзначається генералізована еритема та потовщення шкіри, колір уражень темніший порівняно з нормальною шкірою. Найчастіше спостерігається явний і стійкий дермографізм після мінімального механічного подразнення та поява пухирів. Дифузний шкірний мастоцитоз зустрічається головним чином у дітей та є рідкісною формою шкірного мастоцитозу. Тенденція до виникнення пухирів зменшується до 3–4 років.

Іншим підтипом шкірного мастоцитозу у дітей є *мастоцитом*, що являє поодиноким вогнищем, яке височіє над рівнем шкіри, коричневого або жовтого кольору, від 1 до 5 см у діаметрі. Диференціальна діагностика між різними підтипами шкірного мастоцитозу в окремих випадках може виявитися складною. Наприклад, між генералізованим поліморфним варіантом пігментної кропив'янки і дифузним шкірним мастоцитозом, а також між поліморфною пігментною кропив'янкою і множинними мастоцитомами.

У більшості дітей відзначається ізольоване ураження шкіри, при цьому лише незначна кількість хворих страждає від симптомів, пов'язаних з медіаторами запалення тучних клітин. Дорослі хворі на мастоцитоз в основному мають системне ураження, а саме наявність аномальних тучних клітин у кістковому мозку та/або інших органах.

Системний мастоцитоз — гетерогенна група хвороб. Незалежно від підтипу системного мастоцитозу,

кістковий мозок уражений практично в усіх пацієнтів. Більшість дорослих пацієнтів страждають на індолентний системний мастоцитоз, який характеризується симптомами, зумовленими медіаторами тучних клітин; частим ураженням шкіри; відсутністю дисфункції органів-мішеней та середньою тривалістю життя [6].

Навпаки, у хворих на агресивні форми системного мастоцитозу відзначається пошкодження органів унаслідок їх інфільтрації тучними клітинами, що може призвести до прогресуючої цитопенії, асцити, мальабсорбції та інших реакцій.

Як правило, ураження шкіри є основним критерієм у діагностиці хворих на мастоцитоз. Клінічний діагноз шкірних проявів мастоцитозу можна підтвердити гістологічно та імуногістохімічно.

Методи діагностики мастоцитозу

Для діагностики шкірної форми мастоцитозу використовують біопсію шкіри та її патоморфологічне дослідження.

Патоморфологічні особливості шкіри при мастоцитозі. Морфологічно визначається підвищена кількість меланіну у базальному шарі; щільний обмежений інфільтрат тучних клітин у верхніх та середніх шарах дерми або лімфоцитарний периваскулярний інфільтрат з домішкою великої кількості тучних клітин та еозинофілів у верхніх шарах дерми.

Тучні клітини мають круглі ядра і базофільні цитоплазматичні гранули, за відсутності дегрануляції. При пігментній кропив'янці виявляють переважно змінені (неопластичні) тучні клітини овальної, витягнутої та веретеноподібної форми. Тоді як при мастоцитомі гладкі клітини мають округлу, незмінену форму. При забарвленні за Романовським — Гімзе або толудіновим синім видно метахроматично-пурпурно-червоні гранули. *Імуногістохімічно* виявляють тучні клітини при реакції антитіл до специфічних антигенів мастоцитів, а саме з-KIT (CD117) та триптази.

У діагностиці системного мастоцитозу використовують *дослідження кісткового мозку*. У дорослих пацієнтів з мастоцитозом, навіть за відсутності клінічних симптомів та/або мутації KIT та/або нормальному рівні триптази, необхідно проведення біопсії кісткового мозку, що включає гістологічне, цитологічне та імунофенотипове дослідження. У дітей з мастоцитозом за відсутності клінічних та/або лабораторних даних щодо агресивного системного мастоцитозу проведення біопсії кісткового мозку недоцільне. Однак необхідний динамічний контроль рівня триптази та гемограми. При досягненні рівня триптази більше ніж 100 нг/мл та/або виявленні цитопенії рекомендується проведення біопсії кісткового мозку.

У всіх хворих на мастоцитоз необхідно динамічне спостереження за показниками крові, включаючи рівень триптази один раз на рік. Залежно від клінічного перебігу, лабораторних параметрів, стійкого підвищення сироваткового рівня триптази та виявлення мутації KIT вирішується питання про повторне дослідження кісткового мозку [7].

Лікування мастоцитозу

Тактика спостереження та лікування пацієнтів із мастоцитозом залежить від загального стану хворого, клінічної картини, а також результатів лабораторних досліджень. Необхідний індивідуальний підхід у лікуванні хворих на мастоцитоз.

H₁-антагоністи є препаратами вибору за наявності шкірних симптомів (свербіж, почервоніння, пухирі, набряк). За даними літератури, дози можна регулювати індивідуально залежно від інтенсивності симптомів до 4-кратного підвищення добової дози аналогічно схемі, що використовується у пацієнтів з хронічною кропив'ялкою.

За допомогою комбінації H₂-антагоністів гістамінових рецепторів у більшості хворих на шкірний мастоцитоз та індолентний системний мастоцитоз вдається усунути такі симптоми, як біль у животі, діарея. У пацієнтів зі шлунково-кишковими симптомами, що зберігаються, може бути ефективне поєднання інгібіторів протонного насоса і H₂-антигістамінних препаратів [9].

Фототерапія/фотохіміотерапія успішно застосовується для лікування шкірних симптомів у пацієнтів із КМ та ІСМ. У результаті ПУВА-терапії було відзначено зменшення інтенсивності свербіжів та часткове регресування висипань унаслідок міграції макрофагів, що містять гранули меланіну. Слід зазначити, що рецидив захворювання настає протягом декількох місяців після припинення ПУВА-терапії [9].

Останнім десятиліттям таргетна терапія, спрямована на пригнічення тирозинкінази, стала новим перспективним підходом у лікуванні пацієнтів з мастоцитозом. Препарати, що використовуються найчастіше у лікуванні мастоцитозу: іматиніб, дазатиніб, мазитиніб тощо.

Хворим на мастоцитоз рекомендовано застосування епінефринової шприц-ручки у разі появи симптомів анафілаксії. Пацієнти з виявленим специфічним IgE проти отрути бджоли або інших перетинчастокрилих потребують довічної специфічної імунотерапії.

Рекомендовано уникати таких тригерів, які можуть спричинити дегрануляцію тучних клітин (уникнення необов'язкове при поодиноких ураженнях): теплі або занадто гарячі ванни, аспірин, алкоголь, ібупрофен, кодеїн та морфін, деякі анестетики [7].

Прогноз мастоцитозу

Прогноз залежить від підтипу захворювання та згодом визначає стратегію лікування. Доросла форма мастоцитозу, як правило, зберігається протягом усього життя.

При дитячому мастоцитозі висипання мають тенденцію до мимовільного регресування під час статевого дозрівання. Мастоцитами зникають майже у 100 % випадків, тоді як найбільші ураження шкіри можуть зберігатися у 30–50 % дітей [9].

Клінічні випадки

Клінічний випадок 1 (рис. 1)

До клініки звернулися батьки з дитиною. Хлопчику 4 місяці. Скарги: батьків непокоїть поява на тілі дитини плями.

Об'єктивно: на спині дитини пляма овальної форми розмірами 2 × 1 см, жовто-коричневого кольору, при натисканні виражена гіперемія, набряклість (позитивний симптом Дар'є — Унни).

Через вік пацієнта та характерну клінічну картину гістологічне дослідження елемента не проводилося.

Діагноз: шкірна мастоцитома.



Рисунок 1. Шкірна мастоцитома

Примітка: пляма овальної форми, розміром 2 см, жовто-коричневого кольору.

Клінічний випадок 2 (рис. 2)

До клініки звернулися батьки з дитиною 5 місяців. Скарги на множинні висипання по всій поверхні тіла.

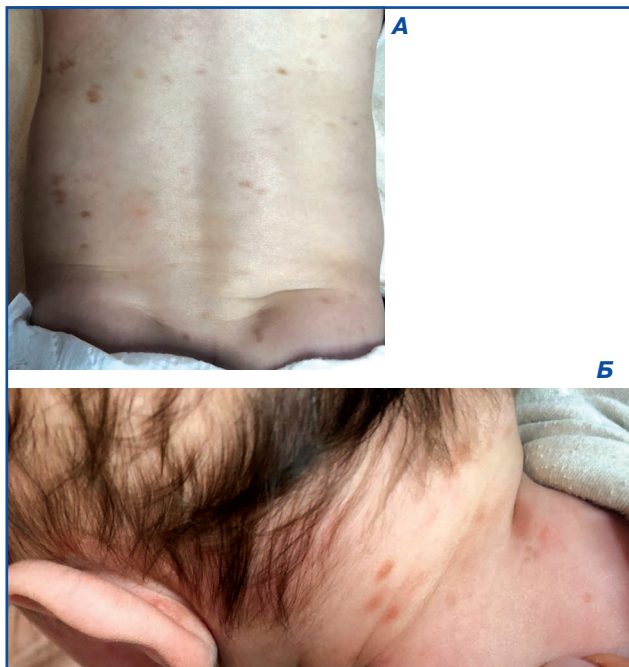


Рисунок 2. Пігментовані плями: А — на шкірі спини; Б — на шкірі задньої поверхні шиї

Примітка: дрібні пігментовані плями по всій поверхні тіла, округлої форми, розмірами до 0,5 см у діаметрі, що вперше з'явилися у 3-тижневу віці дитини.

Об'єктивно: дрібні пігментовані плями по всій поверхні тіла, округлої форми, розмірами до 0,5 см у діаметрі. За словами батьків, кількість плям збільшується поступово протягом 2 місяців, дитину вони ніяк не турбують. Перші плями батьки помітили у віці 3 тижнів.

Через вік пацієнта та характерну клінічну картину гістологічне дослідження елементів не проводилося.

Діагноз: пігментна кропив'янка або плямисто-папульозний мастоцитоз. Мономорфний тип.

Клінічний випадок 3 (рис. 3)

До клініки звернулися батьки дитини 6 місяців. Скарги на висипання по всій поверхні тіла.

Об'єктивно: на тілі дитини численні плями та бляшки округлої форми до 1,5 см у діаметрі. За словами батьків, перші висипання з'явилися на тілі дитини у віці 10 днів. При натисканні поява гіперемії, набряклості елемента, уртикарії — позитивний симптом Дар'є — Унни.

Через вік пацієнта та характерну клінічну картину гістологічне дослідження елементів не проводилося.

Діагноз: плямисто-папульозний шкірний мастоцитоз. Поліморфний тип.

Клінічний випадок 4 (рис. 4)

До клініки звернувся чоловік зі скаргами на висипання по всій поверхні тіла, свербіж, відчуття печіння в ділянці деяких висипань, які з'являлися на різних частинах тіла протягом трьох років. У місцях тертя найбільш характерні висипання, що відповідає клінічним проявам симптому Дар'є — Унни.

Об'єктивно: рожево-коричневі плями на поверхні шкіри спини округлої форми.

Гістологічний опис: у матеріалі фрагмент шкіри. В епідермісі визначається гіперортокератоз, помірний акантоз, спостерігається пігментація базальних кератиноцитів. У папілярній та ретикулярній дермі визначається скупчення мономорфних клітин з округлими ядрами з дрібнодисперсним хроматином та щільною амфотільною гранулярною цитоплазмою, яка при забарвленні в толудіновий синій містить фіолетові гранули. По периферії визначається щільний периваскулярний лімфогістіоцитарний інфільтрат із домішкою поодиноких еозинофілів.

Отже, морфологічна картина найбільше відповідає мастоцитозу.

Діагноз: мастоцитоз.

У розглянутих клінічних випадках спостерігається цікавий факт раннього початку захворювання та ранньої появи шкірних проявів мастоцитозу. Ці особливості викликали складність діагностики у суміжних фахівців, тому що були помилково розцінені як вроджені пігментні невуси у немовлят. Помилки діагностики викликали відповідно неправильну тактику ведення пацієнтів, яка передбачала лише динамічне спостереження. У викладеному матеріалі розглядаються різні варіанти клінічного перебігу захворювання, наголошується на необхідності своєчасної верифікації діагнозу у зв'язку з можливим розвитком анафілаксії та необхід-

ністю консультації суміжних фахівців. Для глибшого розуміння процесу у статті наведено патоморфологічні особливості, особливості клінічного перебігу різних форм мастоцитозу, а також алгоритм діагностичних процедур.

Висновки

Ураження шкіри є основним критерієм у діагностиці хворих на мастоцитоз. Клінічний діагноз шкірних проявів мастоцитозу можна підтвердити гістологічно та імуногістохімічно.



Рисунок 3: А — позитивний симптом Дар'є — Унни:

після механічного подразнення (натискання) на шкірі поява почервоніння та уртикарного елемента на місці плями; Б — плямисто-папульозний висип на передній поверхні тіла дитини; В — прояви плямисто-папульозного шкірного мастоцитозу на спині, шиї та плечі дитини; Г — зображення пігментованої плями при шкірному мастоцитозі зблизька; Д — плямисто-папульозний висип при шкірному мастоцитозі на волосистій частині голови у дитини

Примітки: Б — на тілі дитини численні плями та бляшки округлої форми до 1,5 см у діаметрі; В — прояви плямисто-папульозного шкірного мастоцитозу на спині, шиї та плечі дитини розмірами від 0,5 до 3 см у діаметрі; Г — зображення пігментованої плями при шкірному мастоцитозі зблизька розміром до 2 см в діаметрі; Д — зображення плями на волосистій частині голови дитини розмірами 3,5 × 2 см, що з'явилася на місці тертя шкіри голови об постіль.

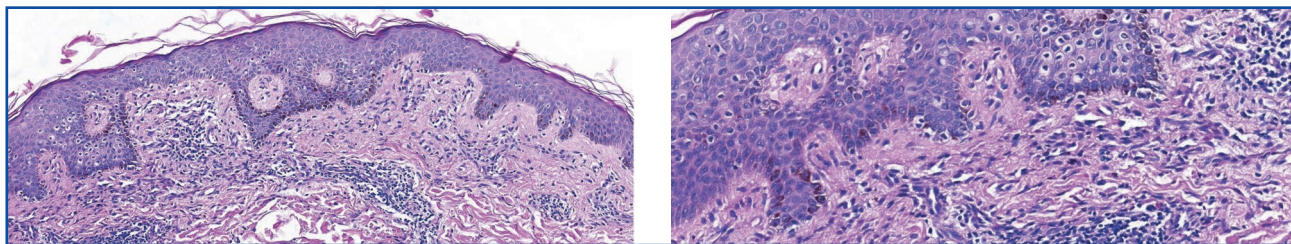


Рисунок 4. Гістологічна картина мастоцитозу

Примітка: світлова мікроскопія біоптату ураженої ділянки шкіри спини у $\times 200$ збільшенні. Забарвлення гематоксилін-еозином. В епідермісі визначається гіперортокератоз, помірний акантоз, спостерігається пігментація базальних кератиноцитів. У папілярній та ретикулярній дермі визначається скупчення мноморфних клітин з округлими ядрами з дрібнодисперсним хроматином та щільною амфотильною гранулярною цитоплазмою, яка при забарвленні в толуїдиновий синій містить фіолетові гранули.

У дітей з мастоцитозом за відсутності клінічних та/або лабораторних даних щодо агресивного системного мастоцитозу проведення біопсії кісткового мозку не доцільне. Однак необхідний динамічний контроль рівня триптази та гемограми. При досягненні рівня триптази більше ніж 100 нг/мл та/або виявленні цитопенії рекомендується проведення біопсії кісткового мозку.

У всіх хворих на мастоцитоз необхідно динамічне спостереження за показниками крові, включаючи рівень триптази один раз на рік.

Прогноз залежить від підтипу захворювання і надає визначає стратегію лікування. Доросла форма мастоцитозу, як правило, зберігається протягом усього життя.

При дитячому мастоцитозі висипання мають тенденцію до мимовільного регресування під час статевого дозрівання. Мастоцитами зникають, не залишаючи сліду, майже у 100 % випадків, тоді як найбільші ураження шкіри можуть зберігатися у 30–50 % дітей.

Ведення пацієнтів з мастоцитозом залежить від загального стану хворого, клінічної картини та результатів лабораторних досліджень. Необхідний індивідуальний підхід у лікуванні хворих на мастоцитоз.

Хворим на мастоцитоз рекомендовано мати у своїй аптечці епінефринову шприц-ручку та її застосування у разі появи симптомів анафілаксії.

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

Список літератури

1. Horny H.P., Sotlar K., Valent P., Hartmann K. Mastocytosis: a disease of the hematopoietic stem cell. *Dtsch Arztebl. Int.* 2008 Oct. 105(40). 686–92. doi: 10.3238/arztebl.2008.0686. Epub 2008 Oct 3. PMID: 19623287; PMCID: PMC2696962.
2. Global atlas of skin allergy IV_v1.pdf, p. 196. Mastocytosis: mastocytosis and anaphylaxis. Patrizia Bonadonna Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona.

3. Janssens A.S., Heide R., den Hollander J.C., Mulder P.G., Tank B., Oranje A.P. Mast cell distribution in normal adult skin. *J. Clin. Pathol.* 2005 Mar. 58(3). 285–9. doi: 10.1136/jcp.2004.017210. PMID: 15735162; PMCID: PMC1770584.
4. Carter M.C., Metcalfe D.D., Komarow H.D. Mastocytosis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2014 Feb. 34(1). 181–96. doi: 10.1016/j.iac.2013.09.001. Epub 2013 Oct 7. PMID: 24262698; PMCID: PMC3863935.
5. Goyal T., Kohli S. Darier's sign. *Indian J. Pediatr. Dermatol.* 2018. 19. 277–9.
6. Horny H.P., Parwaresch M.R., Lennert K. Bone marrow findings in systemic mastocytosis. *Hum. Pathol.* 1985 Aug. 16(8). 808–14. doi: 10.1016/s0046-8177(85)80252-5. PMID: 3860469.
7. *Pediatric Dermatology. A Quick Reference Guide. 3rd Edition.* 2016rr2.
8. Brazzelli V., Grassi S., Merante S., Grasso V., Ciccocioppo R., Bossi G., Borroni G. Narrow-band UVB phototherapy and psoralen-ultraviolet. A photochemotherapy in the treatment of cutaneous mastocytosis: a study in 20 patients. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2016 Sep. 32(5–6). 238–246. doi: 10.1111/phpp.12248. Epub 2016 Jul 27. PMID: 27353865.
9. Bergström A., Rollman O., Emtestam L., Mattson M., Häglund H., Nilsson G., Karlsson M. Mastocytosis i huden — uppdatering av kunskapsläget och riktlinjer för handläggning [Cutaneous mastocytosis — update and clinical guidelines]. *Lakartidningen.* 2018 Oct 22. 115. FASY. Swedish. PMID: 30351439.
10. Федотов В.П., Святенко Т.В., Пилипенко А.А. Клинический случай редко встречающегося телеангиоэктатического мастоцитоза. *Дерматовенерология на рубеже третьего тысячелетия: Мат-лы республ. науч.-практ. конференции. Беларусь. Минск. 19 июня 2003.* С. 119–122.
11. Святенко Т.В., Старостина О.А. Аналіз протісвербіжного ефекту комбінованого застосування препаратів дезлоратадину і диметиндemaleату в лікуванні алергодерматозів у дітей. *Здоров'я України.* 2021. Т. 16. № 4. С. 46–52.

Отримано/Received 06.04.2022

Рецензовано/Revised 20.04.2022

Прийнято до друку/Accepted 28.04.2022

Information about authors

Olha Statkevych, Assistant at the Department of skin and venereal disease, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; contact phone: +380675627575; <https://orcid.org/0000-0002-2324-998X>
Tetiana Sviatenco, MD, PhD, Professor, Head of the Department of skin and venereal disease, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4303-2937>; Scopus Author ID: 36144640100; ResearcherID: ABE-8735-2021; SciProfiles: 2011908

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.L. Statkevych, T.V. Sviatenko
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Mastocytosis. General concepts, view on patient management, examples of clinical course of the disease

Abstract. Background. Mastocytosis is a disease characterized by the presence of mast cells in various organs. The skin is affected most often. Almost every patient diagnosed with mastocytosis has skin lesions. This disease is characterized by redness, itching, abdominal pain, diarrhea, musculoskeletal pain, hypotension. These features result from the release of the mast cell mediator and its infiltration into the target organs. **Materials and methods.** This article describes the symptoms and signs of each and systemic mastocytosis, the principles of their diagnosis, based on recently published international recommendations. **Results.** According to the 2016 World Health Organization classification, mastocytosis can be divided into cutaneous mastocytosis, systemic mastocytosis and mast cell sarcoma. Cutaneous mastocytosis is divided into three subtypes: maculopapular cutaneous mastocytosis, diffuse cutaneous mastocytosis and cutaneous mastocytoma. Permanent telangiectasia of the macular eruptive form is no longer considered

a separate unit. Systemic mastocytosis, in turn, is also divided into indolent, smoldering, aggressive and associated with hematological tumors. **Conclusions.** Cutaneous manifestations of mastocytosis may vary with age. The classification of cutaneous mastocytosis has recently been updated. As a rule, in patients with mastocytosis in childhood the disease occurs as cutaneous mastocytosis and spontaneously regresses during puberty. On the contrary, in adult patients, despite skin lesions, systemic lesions are often observed, and the course of the disease is usually chronic. That is, patients of any age can be affected. The article describes the causes and pathogenesis of mastocytosis with an overview of clinical features, approach to diagnosis and therapy depending on age and severity of the disease. Clinical cases for visual acquaintance with a clinical picture of various forms of mastocytosis are resulted.

Keywords: mastocytosis; cutaneous mastocytosis; systemic mastocytosis



УДК 616.248-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.2.2022.1503>Марушко Ю.В.¹, Абатуров О.Є.², Бекетова Г.В.³, Березенко В.С.¹, Починок Т.В.¹, Чуриліна А.В.¹¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна³Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Нові погляди на діагностику та лікування бронхіальної астми у дітей

Резюме. Медико-соціальна значущість проблеми бронхіальної астми в дитячому віці вкрай висока. З 1993 року відома Глобальна ініціатива з астми (GINA) для ведення цієї хвороби, що ґрунтується на найкращій на даний час інформації. Тепер Глобальна ініціатива з астми оновлена — перегляд GINA 2022 року. GINA 2022, зокрема, розглядає використання одного інгалятора (інгаляційний глюкокортикоїд та формотерол) як для полегшення симптомів, так і для забезпечення базової терапії, підкреслює важливість наявності у пацієнта письмового плану дій при астмі. На сьогодні вважають, що діти з астмою мають подібний ризик зараження SARS-CoV-2, як і діти без астми. У контексті пандемії коронавірусної хвороби принципово важливо для пацієнтів з астмою продовжувати належне їй лікування з добрим контролем клінічних симптомів. Новий аспект стосується і того, що коли підтверджено чи підозрюється COVID-19, слід уникати використання небулайзерів, наскільки це можливо, через ризик передачі інфекції іншим пацієнтам, членам родини та медичним працівникам. Хоча моніторинг спірометрії справді є важливим інструментом, в умовах пандемії рекомендовано обмежити її пацієнтами, у яких результати цього дослідження можуть вплинути на лікування. Важливо дотримуватися рекомендацій з інфекційного контролю, застосовувати заходи обережності, щоб зменшити ризик інфекції. Останні розробки терапевтичних стратегій астми пропонують як альтернативу біологічні препарати. Розглядаються моноклональні антитіла, засоби, що націлені на IgE-залежні механізми, IL-5, IL-4, IL-13, IL-33, протиалармінні препарати та ін. У фокусі особливої уваги для оптимального застосування біологічної терапії при астмі — належне імунне ендотипування, розробка відповідних біомаркерів, визначення основного імунологічного механізму для вибору правильної таргетної терапії. Велику увагу сьогодні приділяють молекулярним аспектам бронхіальної астми. Поглиблене знання алергенних структур призвело до молекулярно-орієнтованої діагностики, що дозволило краще зрозуміти сенсibilізацію пацієнтів. Саме молекулярно-орієнтована діагностика використовується для визначення найкращого підходу до алерген-специфічної імунотерапії.

Ключові слова: бронхіальна астма; діагностика; діти; лікування

Вступ

Медико-соціальна проблема астми в дитячому віці вкрай висока. Так, за останні 25 років в Україні спостерігається зростання на 69,3 % поширеності та на 22,9 % рівня захворюваності на бронхіальну астму [1]. Як відомо, астма — гетерогенне захворювання, що характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів. Зараз виділяють такі фенотипи астми, як алергічна астма (частіше починається в дитинстві, виявляється

еозинофільне запалення дихальних шляхів, пацієнти зазвичай добре реагують на лікування інгаляційними кортикостероїдами), неалергічна астма, астма у дорослих (пізній початок), астма зі стійким обмеженням повітряного потоку та астма з ожирінням. У 2021 році Міністерством охорони здоров'я України затверджений Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» та прийнята клінічна настанова,

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

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

Для кореспонденції: Абатуров Олександр Євгенович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: alexabatur@i.ua

For correspondence: Oleksandr Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexabatur@i.ua

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

заснована на доказах, «Бронхіальна астма», що надає можливість забезпечення медичної допомоги дітям на основі доказової медицини. У 2022 році переглянута Глобальна ініціатива з астми. По-новому дозволяють підійти до вивчення цього захворювання сучасні досягнення молекулярної та прецизійної медицини. Розроблені рекомендації щодо ведення пацієнтів з бронхіальною астмою під час пандемії COVID-19.

Глобальна ініціатива з астми, перегляд 2022 року

З 1993 року ініційовано Глобальну ініціативу з астми (GINA) для ведення астми, що ґрунтується на найкращій на даний час інформації, яку можна адаптувати до місцевих систем охорони здоров'я та доступності ліків. Цей документ сприяв запровадженню підходів до терапії астми, що ґрунтуються на доказах, а не на особистих поглядах спеціалістів; інгаляційному шляху введення лікарських засобів; використанні комбінованої терапії глюкокортикоїдом та бета-агоністом тривалої дії; підходів до лікування, що спрямовані саме на контроль астми; партнерстві між пацієнтом та медичним працівником; важливості навчання тощо. При цьому ця стратегія сама зазнала еволюції [2]. Так, перегляд GINA у 2019 році підкреслив, що використання бета-агоністів короткої дії не рекомендується як єдиний варіант лікування астми, навіть легкої, а перегляд GINA у 2021 році розділив алгоритм лікування астми на переважний шлях 1 та альтернативний шлях 2. На сьогодні Глобальна ініціатива з астми оновлена — перегляд GINA 2022 року [3].

GINA 2022 підкреслює особливості підходу до діагностики астми у пацієнтів, які вже отримують базове лікування. Так, клінічні симптоми, варіабельність функції легень та гіперчутливість дихальних шляхів зменшуються під дією інгаляційних глюкокортикоїдів, і може бути складніше підтвердити цей діагноз вже після початку базової терапії. Отже, якщо це можливо, діагноз астми має бути задокументованим перед лікуванням за допомогою тесту на оборотність обструкції. Використання інгаляційного глюкокортикоїду та формотеролу з критеріями ≤ 2 та > 2 днів на тиждень вже не входить до складу комплексної оцінки контролю симптомів астми.

Дискутується визначення легкої астми, тому що цей термін може призводити до того, що створюється хибне враження про відсутність ризиків та потреби в лікуванні. GINA пропонує уникати цього терміна в клінічній практиці, супроводжувати його нагадуванням про ризики серйозних загострень та необхідність лікування з використанням глюкокортикоїдів.

Бета-агоністи пролонгованої дії не слід використовувати як монотерапію, тобто без глюкокортикоїдів, тому що існує підвищений ризик серйозних загострень. Щодо кроків лікування 1–2 — наведені додаткові докази переваги використання за потребою інгаляційного глюкокортикоїду та формотеролу порівняно з щоденним використанням інгаляційного глюкокортикоїду та за потребою бета-агоніста короткої дії.

У підлітків варіанти лікування зазначені у вигляді двох шляхів з основною відмінністю у ліках, що ви-

користовуються для полегшення симптомів. Шлях 1 — засобом полегшення є низькі дози інгаляційного глюкокортикоїду та формотеролу за потребою. Це вважається найкращим варіантом, тому що розглядається використання одного інгалятора як для полегшення симптомів, так і для забезпечення базової терапії (MART — maintenance and reliever therapy). Шлях 2 — засобом полегшення є бета-агоніст короткої дії. Це альтернативний підхід, якщо шлях 1 неможливий.

Включено антитимічний стромальний лімфопетин (анти-TSLP) як нову біологічну терапію тяжкої астми на кроці 5. Так, тезепелумаб є додатковою терапією для пацієнтів віком ≥ 12 років з тяжкою астмою, у яких немає доказів запалення типу 2, він найбільш ефективний у зменшенні тяжких загострень у пацієнтів із високою еозинофілією або високим рівнем FeNO (фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихується). Обговорюється додавання анти-IL4R препарату для пацієнтів ≥ 12 років, у яких немає ознак запалення типу 2 та які потребують пероральних глюкокортикоїдів.

Для дітей 6–11 років додано анти-IL4R препарат дупілумаб до лікування під час кроку 5. Залучення дупілумабу шляхом підшкірної ін'єкції схвалено для дітей ≥ 6 років з тяжкою еозинофільною астмою, астмою 2-го типу. Пероральні глюкокортикоїди розглядаються лише як крайній засіб через ризик серйозних довгострокових побічних ефектів. У дітей ≤ 5 років з періодичним візінгом при вірусних інфекціях розглядається питання щодо короткого курсу інгаляційного глюкокортикоїду.

У пацієнтів із підвищеним умістом еозинофілів у крові ($\geq 300/\text{мкл}$), які погано піддаються лікуванню, слід виключити причини, що не є астмою, у тому числі провести дослідження на стронгілоїдоз. У пацієнтів з гіпереозинофілією ($\geq 1500/\text{мкл}$) слід виключити еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом (EGPA).

GINA 2022 містить і інші оновлені відомості, наприклад, те, що використання електронних сигарет пов'язане з підвищеним ризиком загострень астми. Що надзвичайно важливо — у пацієнта має бути письмовий план дій при астмі. Тобто треба надати задокументовані (не лише усні) інструкції щодо того, як змінити лікарські препарати для полегшення симптомів та базової терапії, коли треба звернутися за медичною допомогою [3].

Бронхіальна астма та коронавірусна хвороба (COVID-19)

Сучасні систематичні огляди не показали підвищеного ризику більш тяжкої форми COVID-19 у пацієнтів із добре контрольованою легкою та середньотяжкою астмою [4, 5]. Існують повідомлення, що в багатьох країнах мало місце зменшення загострень астми, захворювань, пов'язаних з респіраторними інфекціями, можливо, через застосування масок, миття рук, фізичного дистанціювання [6]. Вважається, що при доброму контролі астми це захворювання не підвищує ризик смерті від коронавірусної хвороби [7], однак ризик смерті від COVID-19 підвищений у людей, які нещодавно потребували пероральних кортикостероїдів для

лікування астми, та у госпіталізованих пацієнтів з тяжкою астмою [4, 8, 9].

У контексті пандемії коронавірусної хвороби принципово важливо для пацієнтів з астмою продовжувати належне їй лікування з добрим контролем клінічних симптомів та мінімізувати потребу в пероральних кортикостероїдах.

Узагалі слід зазначити, що відомості про астму як фактор ризику при COVID-19 у дітей зазнавали змін, є дещо суперечливі. Так, хоча вважається, що результати досліджень в дитячій популяції говорять про те, що астма, якщо вона контрольована, не є фактором ризику сприйнятливості до SARS-CoV-2, з часом розуміння цього питання ще буде покращуватися [10]. Центри з контролю та профілактики захворювань у США (CDC) свого часу запропонували відносити алергічні респіраторні захворювання до факторів високого ризику щодо COVID-19 [11]. Зокрема, відомо, що інші респіраторні віруси, наприклад риновірус, уражають осіб з алергією та астмою частіше, ніж здорових [12]. Хворі на астму мають порушення вродженої імунної відповіді та вироблення гамма-інтерферону [13]. Тому такі занепокоєння обґрунтовані. Проте існуючі дослідження не вказали на значну поширеність астми серед пацієнтів з COVID-19.

На сьогодні показано, що діти з астмою мають подібний ризик зараження SARS-CoV-2, як і діти без астми. Так, у США було зареєстровано понад 6 мільйонів інфекцій SARS-CoV-2 у дітей. Когортне дослідження охоплювало дітей віком від 5 до 17 років. Серед 12 648 дітей 706 (5,6 %) мали позитивний результат на інфекцію SARS-CoV-2, у тому числі 350 (2,8 %) дітей з астмою та 356 (2,8 %) дітей без астми (ВШ 0,98; 95% ДІ 0,85–1,13). Не було доказів змін цього зв'язку при призначенні інгаляційних кортикостероїдів, тяжкому загостренню в анамнезі або супутніх atopічних захворюваннях [14].

У дискусіях про астму та COVID-19 у фокусі особливої уваги — кількість еозинофілів та експресія ангіотензинперетворюючого ферменту 2. Саме з цими двома механізмами, зокрема підвищеною кількістю еозинофілів, пов'язують зниження сприйнятливості до COVID-19 [15]. На відміну від цього більш низькі рівні еозинофілів як алергічних біомаркерів пов'язані з більш тяжким перебігом COVID-19 [16]. Отже, має значення фенотип астми — запалення з високим рівнем Th2 може знизити ризик інфекції SARS-CoV-2 та тяжкість захворювання на відміну від підвищеного ризику у пацієнтів з низьким рівнем Th2. Зроблено припущення, що застосування інгаляційних кортикостероїдів може забезпечити певний ступінь захисту від SARS-CoV-2 та розвитку тяжкого захворювання завдяки зниженню експресії ангіотензинперетворюючого ферменту 2 і трансмембранної протеази серину в легенях [17].

GINA 2022 підкреслює важливість продовження прийому пацієнтами під час пандемії COVID-19 прописаних їм ліків від астми. Це стосується лікарських засобів, що містять інгаляційні кортикостероїди окремо або в поєднанні з бета-2-агоністом тривалої дії, а та-

кож додаткової терапії, включаючи біологічну терапію тяжкої астми. Припинення застосування інгаляційних кортикостероїдів часто призводить до потенційно небезпечного загострення астми. Усі пацієнти повинні мати письмовий план дій проти астми.

Новий аспект стосується і того, що коли підтверджено чи підозрюється COVID-19, слід уникати використання небулайзерів, наскільки це можливо, через ризик передачі інфекції іншим пацієнтам, членам родини та медичним працівникам. Небулайзери можуть розсіювати респіраторні вірусні частинки щонайменше на 1 метр. Використання їх має обмежуватися лікуванням астми, що загрожує життю, в умовах невідкладної допомоги. Замість них доцільно використовувати дозований інгалятор і спейсер з мундштуком або щільно прилягаючою маскою для обличчя, якщо потрібно. Якщо ж використання небулайзера необхідне в умовах, коли можливе зараження COVID-19, слід суворо дотримуватися процедур інфекційного контролю [3].

Крім того, треба уникати спірометрії пацієнтам із підтвердженням COVID-19 або підозрою на нього. Хоча моніторинг спірометрії справді є важливим інструментом, в умовах пандемії рекомендовано обмежити її пацієнтами, у яких результати цього дослідження можуть вплинути на лікування, при зміні ліків. Важливо дотримуватися рекомендацій з інфекційного контролю, застосовувати заходи обережності, щоб зменшити ризик інфекції. Наприклад, під час виконання тесту фахівець повинен сидіти в тому ж напрямку, що і пацієнт, намагатися залишатися настільки фізично віддаленим, наскільки це можливо. Тести, які передбачають повільний видих (наприклад, FeNO — фракційний оксид азоту в повітрі, що видихується), слід виконувати перед тестами, які потребують форсованого видиху (наприклад, спірометрія), щоб зменшити вплив аерозольних частинок на пацієнтів та медичних працівників [18].

Щодо вакцинації, GINA 2022, виходячи з користі та ризиків, рекомендує людям з астмою своєчасно вакцинуватися проти COVID-19, включаючи бустерні дози, якщо вони доступні. Пацієнтам із тяжкою астмою, якщо можливо, першу дозу біологічної терапії та вакцину проти COVID-19 не вводити в один і той же день [3].

Біологічні препарати при астмі та прецизійна медицина

Останні розробки в терапевтичних стратегіях астми пропонують альтернативу кортикостероїдам для лікування запалення дихальних шляхів при астмі. До речі, 5–10 % пацієнтів мають погану відповідь на інгаляційні кортикостероїди і продовжують приймати високі дози системних кортикостероїдів [19]. Це розробка антицитокінових моноклональних антитіл для лікування тяжкої астми. Нові біологічні препарати, спрямовані на еозинофільне запалення, є найбільш успішними в лікуванні симптомів астми, хоча розробляються і ліки для лікування нееозинофільної астми або астми з низьким T2. Вивчаються моноклональні антитіла, включаючи анти-імуноглобулін Е, α -субодиницю рецептора анти-IL-4, препарати анти-IL-5, анти-IL-5R α , анти-IL-6,

анти-IL-33, антитимічний стромальний лімфопоетин. В епоху прецизійної медицини, крім фенотипування хворих на астму на основі еозинофілів, важливо зрозуміти основну імунологію і, можливо, провести імунне ендотипування пацієнтів перед призначенням відповідних препаратів [20].

У 2021 році одне з центральних місць серед досліджень з лікування астми зайняли моноклональні антитіла, такі як тезепелумаб і астеоголімаб, для пацієнтів із тяжкою астмою. Тезепелумаб є першим у своєму класі людським моноклональним антитілом, що діє шляхом блокування стромального лімфопоетину тимуса, епітеліального цитокіну, який бере участь в ініціації та персистенції запалення дихальних шляхів. Нещодавно Управління з продовольства і медикаментів США (FDA) схвалило це моноклональне антитіло для пацієнтів віком від 12 років із тяжкою астмою, препарат вводиться підшкірно 1 раз на 4 тижні. Дослідження показало, що хворі, які отримували тезепелумаб, продемонстрували покращення контролю над астмою, кращу якість життя, пов'язану з астмою, і функцію легенів. Також у дорослих вивчається астеоголімаб — моноклональне антитіло людського імуноглобіну G2 [21–23].

Засоби, що націлені на IgE-залежні механізми, ефективні при легкій та помірній астмі, однак цей напрямок терапії не може бути основним для еозинофільного запалення при тяжкій астмі, частково це підтверджується дослідженнями, які показують, що лікування омалізумабом при тяжкій формі астми не зменшує еозинофіли у мокротинні [24]. Як відомо, омалізумаб запобігає взаємодії вільного IgE з високо- та низькоафінними рецепторами FcεR1; як результат, знижується рівень вільного IgE у сироватці крові, загальна щільність рецепторів IgE на тучних клітинах і базофілах.

З урахуванням ролі IL-5 у стимулюванні еозинофільного запалення було припущено, що блокада цього цитокіну може послабити запалення з високим рівнем T2. Зараз розроблені три засоби, що націлені на IL-5: меполізумаб і реслізумаб зв'язуються з IL-5, не даючи цитокіну сприяти активації еозинофілів, а бенралізумаб блокує IL-5Rα [20]. У літературі відомий перший звіт про дитину 12 років, яка отримала комбіновану анти-IgE та анти-IL5 біологічну терапію — омалізумаб і меполізумаб [25].

До речі, на сьогодні вважається, що використання еозинофілів мокротиння для моніторингу відповіді на лікування може бути більш надійним, ніж периферичних еозинофілів. Крім того, виникає питання про те, чи повинні еозинофіли бути єдиним біомаркером для визначення того, чи буде пацієнту корисний цей біологічний препарат. Потрібно ще раз переглянути важливість еозинофілів у запаленні з високим рівнем T2, існують цитокіни та ефекторні клітини, які можуть бути так само чи навіть ще важливіші, ніж еозинофіли [20].

Що стосується біологічних препаратів проти IL-13, було вивчено два препарати — лебрикізумаб і тралокінумаб. У цілому ж анти-IL-13-специфічні агенти не показали своєї ефективності в лікуванні тяжкої астми

[20, 26, 27]. З огляду на відсутність переконливих даних щодо окремих біологічних агентів анти-IL-4 та IL-13 вважалося, що, можливо, націлювання на загальний шлях між обома цитокінами може дати більший ефект. Так, дупілумаб є першим подвійним біологічним препаратом IL-4/IL-13 для лікування астми. Існують відомості, що свідчать про те, що FeNO може бути кращим біомаркером для оцінки ефективності лікування цим препаратом [20]. Серед дітей з неконтрольованою помірною та тяжкою астмою у тих, хто отримував додатково дупілумаб, було менше загострень астми та спостерігалася краща функція легенів і контроль астми, ніж у тих, хто отримував плацебо [28].

Розробка протиалергійних біологічних препаратів є однією з найбільш інноваційних у лікуванні астми на сьогодні. Тезепелумаб — це антитіло IgG2 людини, спрямоване проти TSLP, що можна вводити внутрішньовенно або підшкірно. Ця стратегія може виявитися корисною при багатьох ендотипах астми [20, 29]. Діти від 12 років та дорослі з тяжкою неконтрольованою астмою, які отримували тезепелумаб, мали менше загострень і кращу функцію легенів, контроль астми та якість життя, ніж ті, хто отримував плацебо [30].

Відомі дослідження, які розглядали анти-IL-33 агенти. Так, було показано, що етокімаб покращує симптоми, пов'язані з atopічним дерматитом та алергією до арахісу [31, 32]. Більшість результатів досліджень ефективності анти-IL-33 препаратів у лікуванні астми ще очікується. Нещодавно опубліковано дослідження анти-IL-33 агента, який називається ітепекімаб [33]. Без сумніву, потрібні ще додаткові дослідження, щоб оцінити дію анти-IL-33 агентів.

Відомі й інші дослідження, наприклад, щодо імуноглобуліноподібного лектину (Siglec) 8, що зв'язує сіалову кислоту, він є рецептором клітинної поверхні, який міститься на тучних клітинах та еозинофілах. Початкові дослідження показали, що він інгібує IgE-опосередковану активацію тучних клітин [34]. Февіпіпрант — пероральний антагоніст рецепторів PGD2, нещодавно розроблений для лікування астми. Однак результати досліджень щодо клінічної ефективності лікування февіпіпрантом є суперечливими [35–37].

У фокусі особливої уваги для оптимального застосування біологічної терапії при астмі — належне імунне ендотипування, розробка відповідних біомаркерів, визначення основного імунологічного механізму для вибору правильної таргетної терапії [20].

Молекулярна алергологія та алерген-специфічна терапія при астмі

Молекулярним аспектам бронхіальної астми зараз приділяють велику увагу [38]. Поглиблене знання алергенних структур призвело до молекулярної компонентної діагностики, що дозволило краще зрозуміти сенсibilізацію пацієнтів та прийняти рішення щодо імунотерапії алергенами [39].

Дослідження показують, що відповідь IgE починається з мономолекулярної стадії, а потім стає полімолекулярною. Як приклад, молекулярне поширення у дітей, у яких розвивається сенсibilізація проти

кліщів домашнього пилу. Сенсibilізація починається з Der p 1, та/або Der p 2, та/або Der p 23 (молекули групи A); потім беруть участь Der p 4, Der p 5, Der p 7 і Der p 21 (молекули групи B); потім IgE до Der p 11, Der p 14, Der p 15, Der p 18 та клона 16 (молекули групи C) — «марш ABC» клішової алергії. Діти з ширшою полімолекулярною структурою сенсibilізації частіше хворіють на астму порівняно з тими, хто залишався на стадії A сенсibilізації [40]. Подібна тенденція спостерігається серед дітей з алергією на пилок трав: діти з більш широкими молекулярними структурами сенсibilізації мають значно підвищений ризик астми [41]. Крім того, раннє застосування алерген-специфічної терапії на моно- або олігомолекулярній стадії сенсibilізації може бути більш ефективним, ніж на пізніх стадіях [42].

Важливо, що компонентна молекулярна діагностика може відрізнити первинну сенсibilізацію від перекресної, тим самим дозволяючи вибрати первинне джерело сенсibilізуючого алергену для проведення терапії. Дослідження вказують, що 92 % пацієнтів з алергією на котів мають позитивні результати антитіл IgE до Fel d 1. У пацієнтів з алергією на собак 52,4 % були позитивними на Can f 1 і 57,2 % — на Can f 5. Зазначено, що алерген-специфічна терапія з екстрактами алергенів котів дає кращі клінічні результати, ніж з екстрактами алергенів собак [43–45].

GINA 2022 зазначає, що докази щодо підшкірної імунотерапії алергенами та сублінгвальної імунотерапії для пацієнтів з астмою перебувають на стадії перегляду [3]. Так, алерген-специфічна імунотерапія може бути варіантом лікування, коли алергія відіграє суттєву роль, включаючи астму з алергічним ринокон'юнктивітом [46, 47]. Алергенами, що найчастіше включаються в дослідження, були кліщі домашнього пилу та пилок трав. Немає достатніх доказів безпеки та ефективності імунотерапії алергеном у пацієнтів, чутливих до цвілі [48]. Дослідження сублінгвальної імунотерапії при сенсibilізації до кліщів домашнього пилу у пацієнтів з астмою та алергічним ринітом продемонструвало помірне зниження доз інгалаційних кортикостероїдів [49]. Отже, технології *in vitro* суттєво змінили підходи до діагностики алергії, крім того, саме молекулярно-орієнтована діагностика використовується для визначення найкращого підходу до алерген-специфічної імунотерапії [50].

Висновки

У 2022 році переглянута Глобальна ініціатива з астми (GINA) для менеджменту, що ґрунтується на найкращій на даний час інформації та доказах. Суттєва увага приділена проблемі астми під час пандемії коронавірусної хвороби. Спостерігається тренд у лікуванні астми від загальних рекомендацій усім до практики прецизійної медицини, у фокусі особливої уваги — використання біологічних препаратів. Активно вивчаються біомаркери, наприклад імунологічне ендотипування для ідентифікації пацієнтів з певними підтипами астми, що вкрай важливо для індивідуальної таргетної терапії. Більш широке впровадження у практику можливостей молекулярної алергології з компонентною

діагностикою важливе для оптимізації проведення алерген-специфічної терапії.

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

Список літератури

1. Волосовець О.П., Больбот Ю.К., Кривоустов С.П., Мозирська О.В., Кривоустова М.В., Прохорова М.П., Купкіна А.В. Бронхіальна астма в дітей України: медико-екологічні паралелі захворюваності та поширеності. Медичні перспективи. 2020. Т. 25. № 3. С. 184–191. doi:10.26641/2307-0404.2020.3.214861.
2. Зайков С.В., Богомолов А.Є., Гуменюк Г.Л. Еволюція рекомендацій GINA. Практичні аспекти лікування пацієнтів з астмою через призму клінічних досліджень. Ukr. Pulmonol. J. 2022. 30(1). 6–14. DOI: 10.31215/2306-4927-2022-30-1-6-14.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Електронний ресурс]. 2022. Режим доступу: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
4. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020 Aug. 584(7821). 430–436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
5. Liu S., Cao Y., Du T., Zhi Y. Prevalence of Comorbid Asthma and Related Outcomes in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2021 Feb. 9(2). 693–701. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.054.
6. Davies G.A., Alsallakh M.A., Sivakumaran S., Vasileiou E., Lyons R.A., Robertson C., Sheikh A.; EAVE II Collaborators. Impact of COVID-19 lockdown on emergency asthma admissions and deaths: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. Thorax. 2021 Sep. 76(9). 867–873. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216380.
7. Hou H., Xu J., Li Y., Wang Y., Yang H. The Association of Asthma With COVID-19 Mortality: An Updated Meta-Analysis Based on Adjusted Effect Estimates. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2021 Nov. 9(11). 3944–3968.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2021.08.016.
8. Shi T., Pan J., Katikireddi S.V., McCowan C., Kerr S., Agrawal U., Shah S.A., Simpson C.R., Ritchie L.D., Robertson C., Sheikh A.; Public Health Scotland and the EAVE II Collaborators. Risk of COVID-19 hospital admission among children aged 5–17 years with asthma in Scotland: a national incident cohort study. Lancet Respir. Med. 2022 Feb. 10(2). 191–198. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00491-4.
9. Bloom C.I., Drake T.M., Docherty A.B., et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK. Lancet Respir. Med. 2021 Jul. 9(7). 699–711. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00013-8.
10. Brindisi G., Zicari A.M., Parisi G.F., et al. Prevalence of COVID-19 in children affected by allergic rhinoconjunctivitis and asthma: results from the second “SIAIP rhinosinusitis and conjunctivitis committee” survey. Ital. J. Pediatr. 2022 Jan. 6. 48(1). 1. doi: 10.1186/s13052-021-01198-y.
11. Centers for Disease Control and Prevention [Електронний ресурс]. 2022. Режим доступу: <https://www.cdc.gov>
12. Jartti T., Bonnelykke K., Elenius V., Feleszko W. Role of viruses in asthma. Semin. Immunopathol. 2020 Feb. 42(1). 61–74. doi: 10.1007/s00281-020-00781-5.
13. Bergauer A., Söpel N., Kroß B., et al. IFN- α /IFN- λ responses to respiratory viruses in paediatric asthma. Eur. Respir. J. 2017 Feb. 2. 49(2). 1600969. doi: 10.1183/13993003.00969-2016.

14. Rao S., Hurst J.H., Zhao C., Goldstein B.A., Thomas L., Lang J.E., Kelly M.S. Asthma and the Risk of SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2022 Jun 1. 149(6). e2021056164. doi: 10.1542/peds.2021-056164.
15. Kanannejad Z., Alyasin S., Esmailzadeh H., Nabavizadeh H., Amin R. Asthma and COVID-19 pandemic: focused on the eosinophil count and ACE2 expression. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2021 Sep 10. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.233.
16. Eggert L.E., He Z., Collins W., Lee A.S., Dhondalay G., Jiang S.Y., et al. Asthma phenotypes, associated comorbidities, and long-term symptoms in COVID-19. *Allergy*. 2022 Jan. 77(1). 173-185. doi: 10.1111/all.14972.
17. Adir Y., Saliba W., Beurnier A., Humbert M. Asthma and COVID-19: an update. *Eur. Respir. Rev.* 2021 Dec 15. 30(162). 210152. doi: 10.1183/16000617.0152-2021.
18. Virant F.S., Randolph C., Nanda A., Baptist A.P., Akuthota P., Adams K., Quinn J.M., Pongdee T., Nyenhuis S.M. Pulmonary Procedures During the COVID-19 Pandemic: A Workgroup Report of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) Asthma Diagnosis and Treatment (ADT) Interest Section. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022 Apr 14. S2213-2198(22)00250-1. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.044.
19. Heffler E., Blasi F., Latorre M., et al. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019 May-Jun. 7(5). 1462-1468. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.016.
20. Salter B., Lacy P., Mukherjee M. Biologics in Asthma: A Molecular Perspective to Precision Medicine. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 19. 12. 793409. doi: 10.3389/fphar.2021.793409.
21. Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A., et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2021 May 13. 384(19). 1800-1809. doi: 10.1056/NEJMoa2034975. PMID: 33979488.
22. Kelsen S.G., Agache I.O., Soong W., et al. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021 Sep. 148(3). 790-798. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.044.
23. Newswire M. FDA Approves Tezspire™ (Tezepelumab-Ekko) in the U.S. for Severe Asthma [Електронний ресурс]. 2022. Режим доступу: <https://www.multivu.com/players/English/8812852-amgen-fda-approval-tezepelumab-severe-asthma-inflammation/>
24. Mukherjee M., Kjarsgaard M., Radford K., et al. Omalizumab in patients with severe asthma and persistent sputum eosinophilia. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019 Apr 3. 15. 21. doi: 10.1186/s13223-019-0337-2.
25. Fox H.M., Rotolo S.M. Combination Anti-IgE and Anti-IL5 Therapy in a Pediatric Patient With Severe Persistent Asthma. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2021. 26(3). 306-310. doi: 10.5863/1551-6776-26.3.306.
26. Panettieri R.A. Jr, Sjöbring U., Péterffy A., et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir. Med.* 2018 Jul. 6(7). 511-525. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30184-X.
27. Russell R.J., Chachi L., FitzGerald J.M., et al. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2018 Jul. 6(7). 499-510. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30201-7.
28. Bacharier L.B., Maspero J.F., Katelaris C.H., et al. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2021 Dec 9. 385(24). 2230-2240. doi: 10.1056/NEJMoa2106567.
29. Sverrild A., Hansen S., Hvidtfeldt M., et al. The effect of tezepelumab on airway hyperresponsiveness to mannitol in asthma (UPSTREAM). *Eur. Respir. J.* 2021 Dec 31. 59(1). 2101296. doi: 10.1183/13993003.01296-2021.
30. Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A., Chupp G., Israel E., Wechsler M.E., et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2021 May 13. 384(19). 1800-1809. doi: 10.1056/NEJMoa2034975.
31. Chen Y.L., Gutowska-Owsiak D., Hardman C.S., et al. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci. Transl. Med.* 2019 Oct 23. 11(515). eaax2945. doi: 10.1126/scitranslmed.aax2945.
32. Chinthrajah S., Cao S., Liu C., et al. Phase 2a randomized, placebo-controlled study of anti-IL-33 in peanut allergy. *JCI Insight*. 2019 Nov 14. 4(22). e131347. doi: 10.1172/jci.insight.131347.
33. Wechsler M.E., Ruddy M.K., Pavord I.D., et al. Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2021 Oct 28. 385(18). 1656-1668. doi: 10.1056/NEJMoa2024257.
34. Levine H., Tauber J., Nguyen Q., et al. Phase 1b Study of AK002, an Anti-Siglec-8 Monoclonal Antibody, in Patients with Severe Allergic Conjunctivitis (KRONOS Study). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020. 145(2). AB185.
35. Erpenbeck V.J., Popov T.A., Miller D., et al. The oral CRTh2 antagonist QAW039 (fevipirant): A phase II study in uncontrolled allergic asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2016 Aug. 39. 54-63. doi: 10.1016/j.pupt.2016.06.005.
36. Castro M., Kerwin E., Miller D., et al. Efficacy and safety of fevipirant in patients with uncontrolled asthma: Two replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials (ZEAL-1 and ZEAL-2). *EClinicalMedicine*. 2021 Apr 25. 35. 100847. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100847.
37. Yang D., Guo X., Liu T., Li Y., Du Z., Liu C. Efficacy and Safety of Prostaglandin D2 Receptor 2 Antagonism with Fevipirant for Patients with Asthma: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2021 Aug 13. 21(7). 39. doi: 10.1007/s11882-021-01017-8.
38. Cazzola M., Matera M.G. Molecular aspects of asthma. *Mol. Aspects Med.* 2022 Jun. 85. 101087. doi: 10.1016/j.mam.2022.101087. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35256161.
39. Barber D., Diaz-Perales A., Escribese M.M., Kleine-Tebbe J., Matricardi P.M., Ollert M., Santos A.F., Sastre J. Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy. *Allergy*. 2021 Dec. 76(12). 3642-3658. doi: 10.1111/all.14969.
40. Posa D., Perna S., Resch Y., et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017 Feb. 139(2). 541-549.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.014.
41. Custovic A., Sonntag H.J., Buchan I.E., Belgrave D., Simpson A., Prosperi M.C.F. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015 Dec. 136(6). 1645-1652.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.041.
42. Matricardi P.M. Allergen-specific immunoprophylaxis: toward secondary prevention of allergic rhinitis? *Pediatr. Allergy Immunol.* 2014 Feb. 25(1). 15-8. doi: 10.1111/pai.12200.
43. Uriarte S.A., Grönlund H., Wintersand A., Bronge J., Sastre J. Clinical and Immunologic Changes due to Subcutaneous Immunotherapy With Cat and Dog Extracts Using an Ultrarush Up-Dosing Phase: A Real-Life Study. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2022 Apr 19. 32(2). 133-140. doi: 10.18176/jiaci.0656.

44. Uriarte S.A., Sastre J. Subcutaneous Immunotherapy With High-Dose Cat and Dog Extracts: A Real-life Study. *J. Investig. Allergol Clin. Immunol.* 2020. 30(3). 169-174. doi: 10.18176/jiaci.0415.
45. Uriarte S., Sastre J. Safety of an Ultrarush (4 Hours) Subcutaneous Immunotherapy Schedule With Cat and Dog Extracts Using an Infusion Pump. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2018 Dec. 28(6). 430-432. doi: 10.18176/jiaci.0307.
46. Rice J.L., Diette G.B., Suarez-Cuervo C., Brigham E.P., Lin S.Y., Ramanathan M. Jr, Robinson K.A., Azar A. Allergen-Specific Immunotherapy in the Treatment of Pediatric Asthma: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2018 May. 141(5). e20173833. doi: 10.1542/peds.2017-3833.
47. Lin S.Y., Erekosima N., Kim J.M., Ramanathan M., Suarez-Cuervo C., Chelladurai Y., Ward D., Segal J.B. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA.* 2013 Mar 27. 309(12). 1278-88. doi: 10.1001/jama.2013.2049.
48. Di Bona D., Frisenda F., Albanesi M., Di Lorenzo G., Caiafa M.F., Macchia L. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in patients with allergy to molds: A systematic review. *Clin. Exp. Allergy.* 2018 Nov. 48(11). 1391-1401. doi: 10.1111/cea.13242.
49. Mosbech H., Deckelmann R., de Blay F., Pastorello E.A., Trebas-Pietras E., Andres L.P., Malcus I., Ljorring C., Canonica G.W. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014 Sep. 134(3). 568-575.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.019.
50. Melioli G., Savi E., Crivellaro M.A., Passalacqua G. Potential of molecular based diagnostics and its impact on allergen immunotherapy. *Asthma Res. Pract.* 2016 Jun 2. 2. 9. doi: 10.1186/s40733-016-0024-8.

Отримано/Received 17.04.2022

Рецензовано/Revised 29.04.2022

Прийнято до друку/Accepted 04.05.2022 ■

Information about authors

Yurii Marushko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: iurii.marushko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

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>.

Halyna Beketova, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Pediatric and Adolescent Diseases, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docbeketova59@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>

Valentyna Berezenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: iv_berezenko@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-3777-5251>

Tetiana Pochynok, MD, PhD, Professor of the Department of Pediatrics 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: tvpochynok@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0802-2071>

Alina Churylina, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: alina7887k@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3130-2178>.

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

Yu. V. Marushko¹, O.E. Abaturov², G.V. Beketova³, V.S. Berezenko¹, T.V. Pochynok¹, A.V. Churylina¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

³Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

New views on the diagnosis and treatment of asthma in children

Abstract. The medical and social significance of the problem of asthma in childhood is extremely high. Global Initiative for Asthma (GINA) for the management of this disease has been known since 1993, based on the best information available to date. Global Initiative for Asthma has now been updated — the 2022 GINA revision. GINA 2022, in particular, considers the use of a single inhaler (inhaled glucocorticoid and formoterol) both to relieve symptoms and to provide basic therapy, emphasizes the importance of having a written plan of action for asthma. Today, children with asthma are thought to have a similar risk of contracting SARS-CoV-2 as children without asthma. In the context of a coronavirus pandemic, it is essential for asthma patients to continue their proper treatment with good control of clinical symptoms. A new aspect is that when COVID-19 is confirmed or suspected, the use of nebulizers should be avoided where possible due to the risk of transmitting the infection to other patients, family members and healthcare professionals. Although spirometry monitoring is indeed an important tool,

in a pandemic it is recommended to limit it to patients in whom the results of this study may affect treatment. It is important to follow the recommendations of infection control, take precautions to reduce the risk of infection. Recent developments in asthma treatment strategies offer biological drugs as an alternative. Monoclonal antibodies, drugs targeting IgE-dependent mechanisms, IL-5, IL-4, IL-13, IL-33, anti-alarmin agents, etc. are considered. The focus of special attention in the optimal use of biological therapy for asthma is proper immune endotyping, development of appropriate biomarkers, determination of the main immunological mechanism for choosing the right targeted therapy. Much attention is now being paid to the molecular aspects of asthma. In-depth knowledge of allergenic structures has led to molecular component diagnostics, which has led to a better understanding of patient sensitization. Molecular-oriented diagnostics is used to determine the best approach to allergen-specific immunotherapy.

Keywords: asthma; diagnosis; children; treatment

Механізми дії цитоплазматичних мікроРНК. Частина 1. Механізми взаємодії молекул мікроРНК і мРНК. Вплив мікроРНК на трансляцію

Резюме. В науковому огляді наведені механізми дії цитоплазматичних мікроРНК, а саме взаємодії молекул мікроРНК і мРНК, і вплив мікроРНК на трансляцію. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. Авторами показано, що для взаємодії мікроРНК і мРНК потрібна наявність у регіоні 3'-кінця молекули мРНК невеликих нуклеотидних послідовностей — регуляторних елементів мікроРНК (miRNA regulatory element, MRE), які комплементарні послідовностям seed-ділянки (seed — англ. «насіння, зерно») мікроРНК. Відомо, що для ініціації взаємодії мікроРНК з мРНК-мішенню необхідно лише шість нуклеотидних збігів у seed-ділянці (положення 2–8). Підкреслено, що взаємодія мікроРНК з мРНК залежить від доступності сайту зв'язування мРНК. Автори зазначають, що у процесі взаємодії мікроРНК і мРНК беруть участь аксесуарні протеїни. Відомо, що процес гібридизації мРНК і мікроРНК залежить від наявності SNP. Науковці вважають, що основною функцією цитоплазматичних мікроРНК є регуляція активності синтезу білків. Зазначено, що мікроРНК можуть репресувати й активувати процес трансляції мРНК. Крім того, деякі мікроРНК здатні як пригнічувати, так і посилювати трансляцію мРНК залежно від конкретних локальних умов і спектра факторів мікрооточення. Таким чином, механізм дії цитоплазматичних мікроРНК реалізується завдяки взаємодії мікроРНК і мРНК, яка обумовлена наявністю комплементарних одна одній нуклеотидних послідовностей особливих регіонів. Взаємодія мікроРНК з мРНК залежить від доступності сайту зв'язування мРНК, участі аксесуарних протеїнів і наявності SNP. Порушення взаємодії мікроРНК і мРНК призводять до розвитку патологічних процесів. Цитоплазматичні мікроРНК виконують свою основну функцію, а саме регуляцію активності синтезу білків, за рахунок мікроРНК-опосередкованої репресії та активації трансляції мРНК.

Ключові слова: мікроРНК; трансляція мРНК; протеїни Argonaute; огляд

Вступ

У цитоплазмі клітини мікроРНК реалізують свою дію, зв'язуючись з мРНК-мішенями.

Механізми взаємодії молекул мікроРНК і мРНК

Взаємодія мікроРНК і мРНК обумовлена наявністю комплементарних одна одній нуклеотидних послідовностей особливих регіонів. Молекули мРНК у регіоні 3'-кінця несуть невеликі нуклеотидні послі-

довності — регуляторні елементи мікроРНК (miRNA regulatory element, MRE), які комплементарні послідовностям seed-ділянки (seed — англ. «насіння, зерно») мікроРНК [25, 27].

Механізм розпізнавання мішені мікроРНК заснований на Уотсон-Криковському (Watson-Crick, WC) спарюванні 5'-проксимальної seed-ділянки мікроРНК з комплементарним сайтом MRE цільової мРНК. Спарювання WC між мікроРНК і мРНК відбувається, коли аденозин (А) з'єднується в пару з урацилом (U)

(A–U-спарювання), а гуанін (G) — з цитозином (C) (G–C-спарювання) (рис. 1). Існує і неканонічне G–U-спарювання. Деякі мікроРНК модулюють трансля-

цію, взаємодіючи з 5'UTR і/або з кодуючою ділянкою мРНК [14, 26].

Відомо, що для ініціації взаємодії мікроРНК з мРНК-мішенню необхідно лише шість нуклеотидних збігів у seed-ділянці (положення 2–8). Результати транскриптомічного методу картування сайтів зв'язування мікроРНК (Ago HITS-CLIP) показали, що значна частина мікроРНК/мРНК-мішеневих взаємодій *in vivo* опосередкована не тільки через канонічні seed-ділянки, а й через неканонічні сайти (~15–80 %) [23]. На сьогодні виділено кілька категорій сайтів зв'язування мікроРНК/мРНК (рис. 2).

Взаємодія мікроРНК з мРНК залежить від доступності

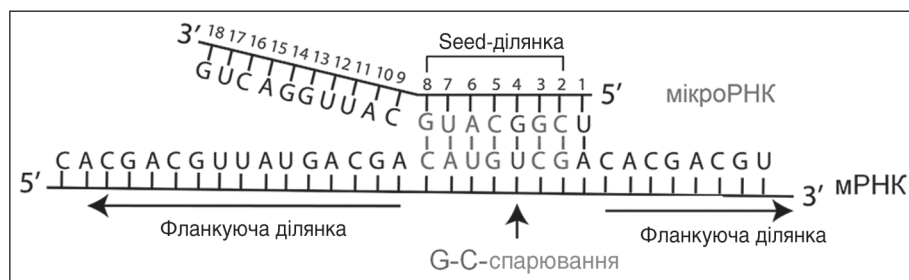


Рисунок 1. Взаємодія мікроРНК з мРНК-мішенню [21]

Примітка: номер позиції нуклеотидів у молекулі мікроРНК позначений цифрами чорного кольору. Послідовність seed-ділянки представлена нуклеотидами, які знаходяться в положенні 2–8 послідовності молекули мікроРНК. Фланкуючі ділянки послідовності молекули мРНК розташовані по обидва боки seed-ділянки мРНК. Канонічні WC-спарювання регіону послідовності seed-ділянки представлені темно-сірим кольором, неканонічні (G–C-спарювання) — світло-сірим кольором.

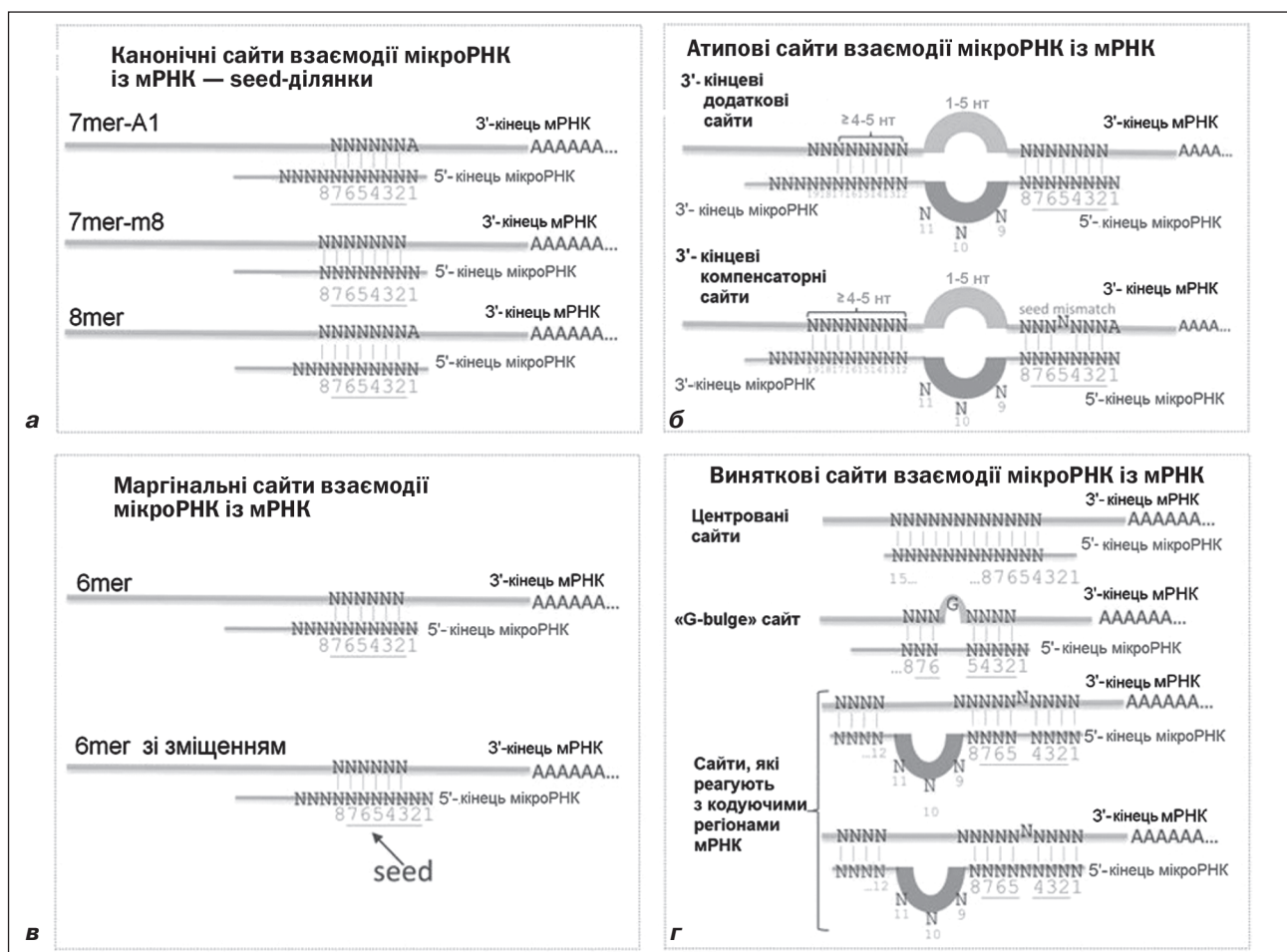


Рисунок 2. Взаємодії мікроРНК/мРНК [20]

Примітки: а) канонічні сайти взаємодії мікроРНК з мРНК — seed-ділянки — є послідовностями з 7–8 нуклеотидів, комплементарними одна одній і розташованими на 5'-кінці молекули мікроРНК і 3'-кінці мРНК; канонічні seed-ділянки поділяються на 3 групи: 7mer-A1, 7mer-m8 і 8mer; б) атипovими сайтами взаємодії мікроРНК з мРНК є 3'-кінцеві ділянки мікроРНК, що мають здатність до продуктивного спарювання з мРНК; вони представлені двома групами: 3'-кінцеві додаткові сайти і 3'-кінцеві компенсаторні сайти; в) маргінальні сайти взаємодії — це послідовності з 6 нуклеотидів, що розташовані в seed-ділянці; г) винятковими сайтами взаємодії мікроРНК з мРНК вважають центровані, G-bulge сайти і сайти мікроРНК, які взаємодіють з кодуючою ділянкою мРНК.

сайту зв'язування мРНК, оскільки після транскрипції молекула мРНК приймає вторинну структуру, яка просторово перешкоджає молекулі мікроРНК зв'язуватися з цільовим сайтом. Під доступністю сайту зв'язування мРНК розуміють міру легкості, з якою мікроРНК виявляє мРНК-мішень і гібридує з нею. Гібридизація мікроРНК/мРНК є двохстадійним процесом: перша стадія характеризується зв'язуванням мікроРНК з ко-

роткою доступною, але не таргетною ділянкою мРНК, що призводить до розгортання вторинної структури молекули мРНК і відкриття сайту зв'язування; друга стадія являє собою зв'язування seed-ділянки мікроРНК з таргетною MRE мРНК, що знаменує завершення зв'язування мікроРНК з мРНК-мішенню [21].

У процесі взаємодії мікроРНК і мРНК беруть участь аксесуарні протеїни. Так, як платформа, на якій

реалізується мікроРНК-опосередкований сайленсинг генів, використовуються протеїни Argonaute (AGO), але, перш ніж протеїни AGO починають виконувати свою сайленсингову дію, вони забезпечують рекогніцію цільової мРНК [2]. AGO-пов'язана мікроРНК демонструє високу швидкість пошуку мішені, яка в 250 разів вища, ніж у вільної мікроРНК [22]. Показано, що один тип мікроРНК може взаємодіяти з широким спектром цільових мРНК, а в регуляції трансляції однієї мРНК беруть участь кілька різних мікроРНК. Можливо, трансляція управляється роєм мікроРНК, рівень специфічності якого залежить від умов мікросередовища [23].

Процес гібридизації мРНК і мікроРНК залежить від наявності SNP. Наявність SNP характеризується зміною послідовності нуклеотидів ниті мікроРНК, що призводить до іншого просторового формування молекули, яке позначається на процесі матурації мікроРНК та активності експресії зрілої мікроРНК. Навіть поодинокі нуклеотидні зміни в послідовності молекули мікроРНК призводять до скасування або зниження стабільності взаємодії мікроРНК і мРНК-мішеней (рис. 3). Порушення взаємодій мікроРНК/мРНК призводять до зміни фізіологічної активності експресії білок-кодуючих генів-мішеней і, як наслідок, сприяють розвитку тих чи інших патологічних процесів. Зміна послідовності нуклеотидів мікроРНК може призвести до зміни спектра її мРНК-мішеней, порушуючи узгодженість продукції конкордантності протеїнів [1, 5, 11, 15].

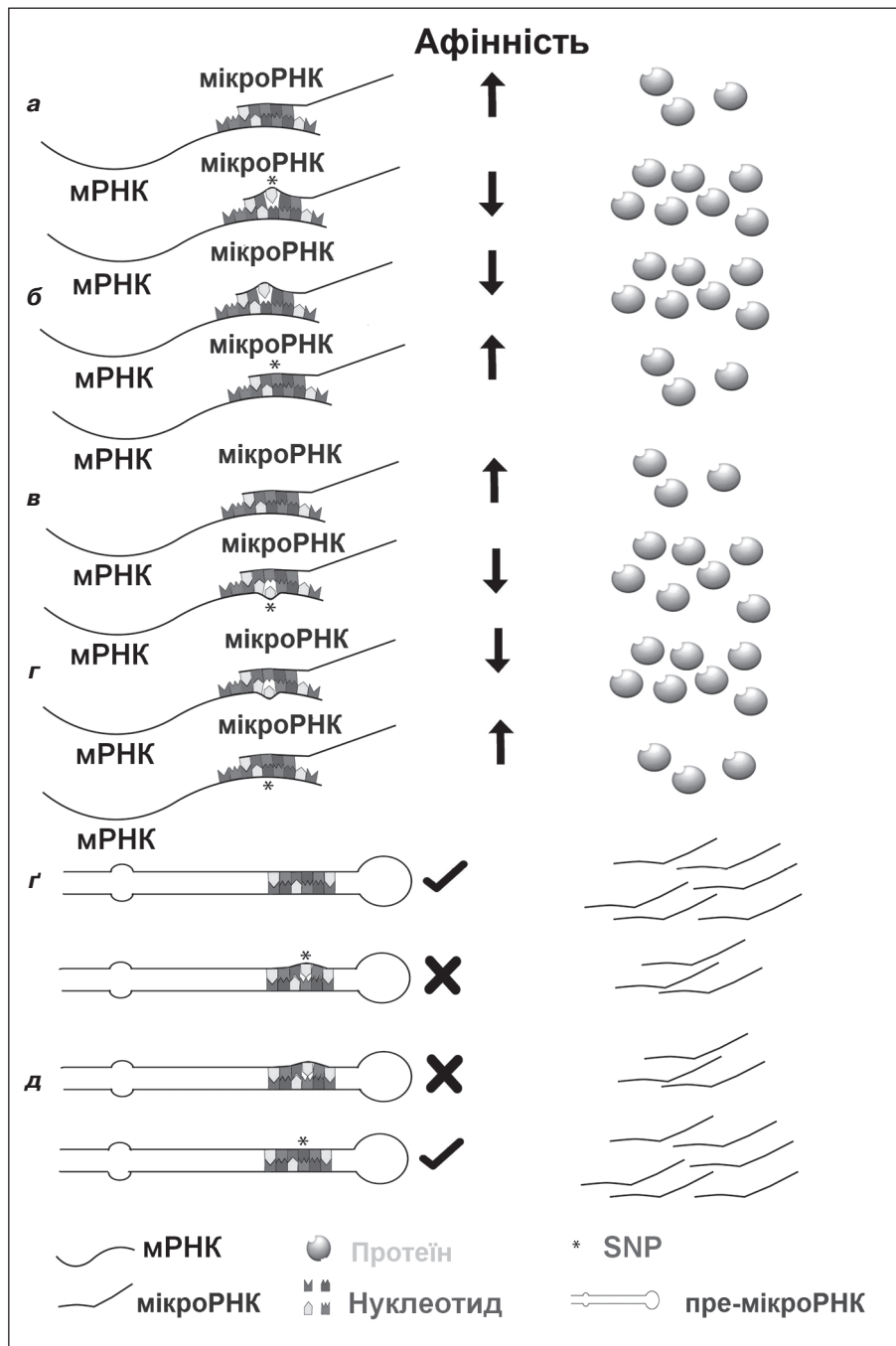


Рисунок 3. Вплив SNP на функціональну активність мікроРНК [5]

Примітки: SNP за рахунок зміни афінитету мікроРНК до цільової мРНК можуть призводити до (а) пригнічення або (б) посилення функціональної активності мікроРНК. Однонуклеотидні поліморфізми, що наявні в сайті зв'язування мРНК-мішені, також можуть призводити до (в) зниження або (г) збільшення зв'язування мікроРНК. Також SNP супроводжується зміною вторинної структури пре-мікроРНК, (р) гальмуючи або (д) прискорюючи матурацію мікроРНК.

Вплив мікроРНК на трансляцію

Основною функцією цитоплазматично розташованих мікроРНК є регуляція активності синтезу білків. МікроРНК можуть репресувати й активувати процес трансляції мРНК [7, 24, 29]. Крім того, деякі мікроРНК здатні як пригнічувати, так і посилювати трансляцію мРНК залежно від конкретних локальних умов і спектра факторів мікрооточення [8, 10, 26].

Пригнічення активності синтезу білків здійснюється за рахунок мікроРНК-опосередкованого порушення функціонування трансляційної машинерії та посилення активності деградації молекул мРНК (рис. 4) [3, 6, 9].

Припускають, що мікроРНК-опосередковане інгібування активності синтезу білків є послідовним процесом, при якому пригнічення трансляції мРНК завершується деградацією мРНК. Цілком ймовірно, що дана послідовність подій більшою мірою відображає кінетичні особливості процесу, а не причинно-наслідковий зв'язок між трансляційною репресією та деградацією мРНК. З мікроРНК-опосередкованою трансляційною репресією асоційовано близько 6–25 % від обсягу зниження кількості протеїнів, обумовленого глобальною репресією експресії білок-кодуючих генів [4, 16–18].

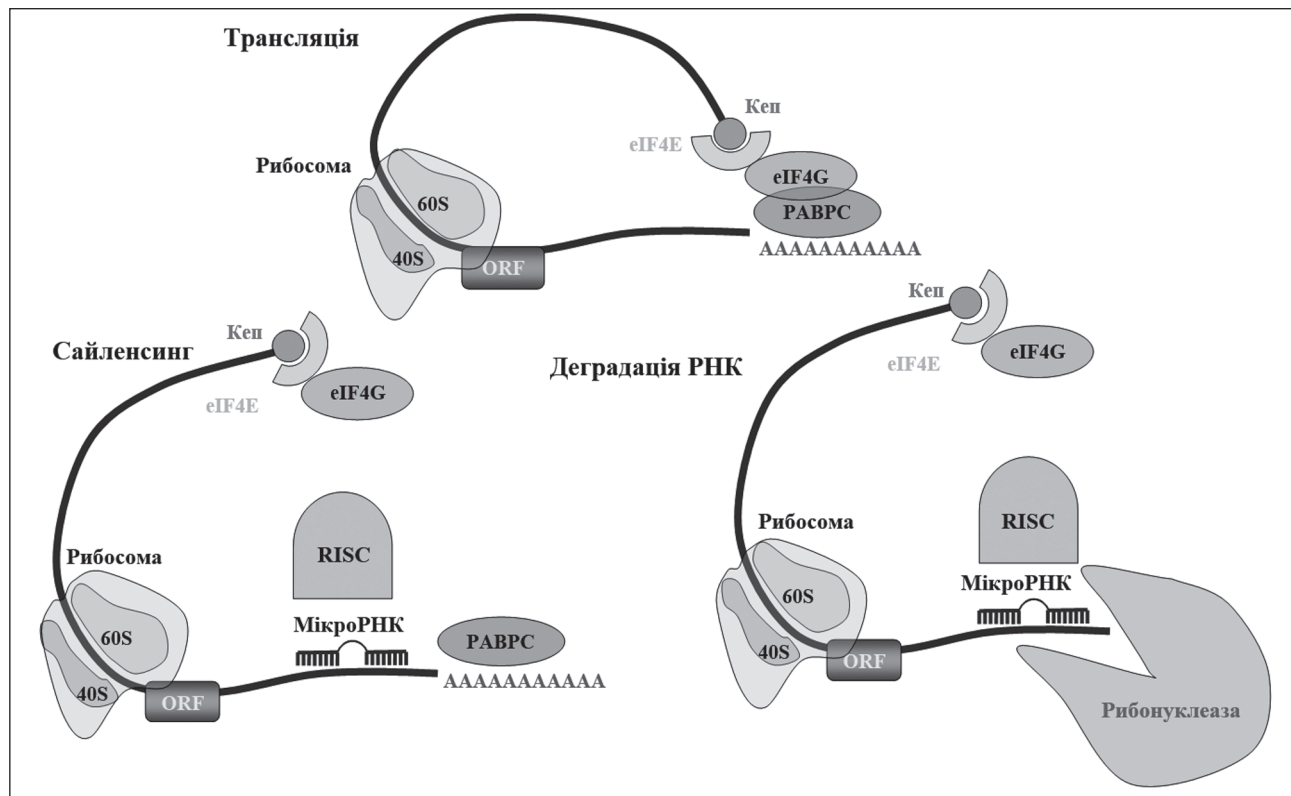


Рисунок 4. Основні механізми мікроРНК-опосередкованої репресії трансляції

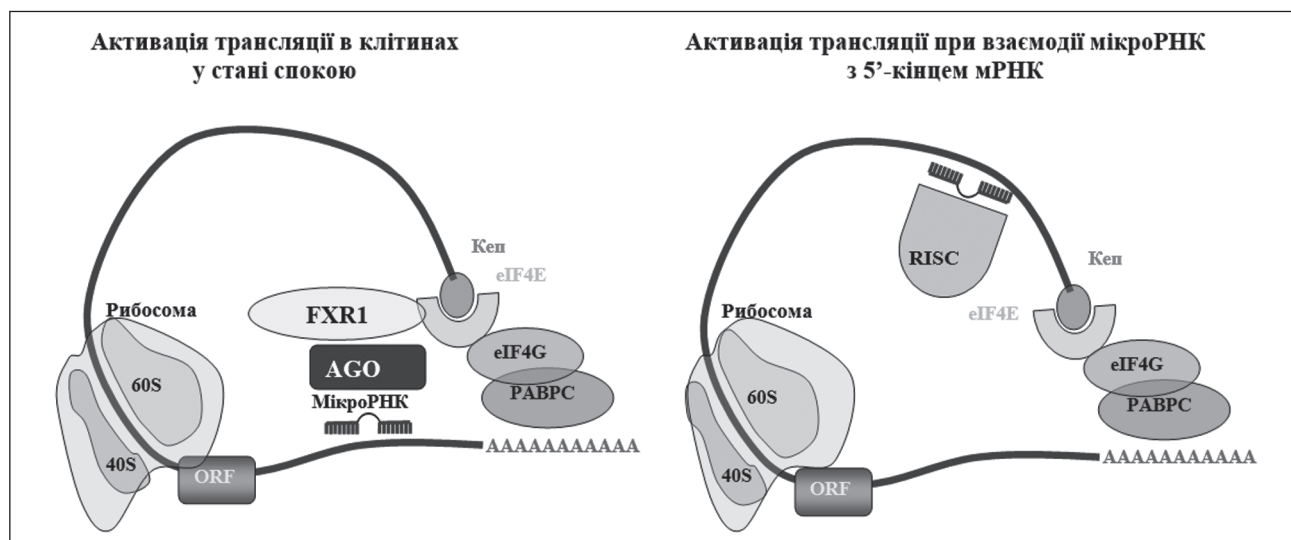


Рисунок 5. Основні механізми мікроРНК-опосередкованої активації трансляції

МікроРНК-опосередкована активація трансляції мРНК переважно проявляється при певних умовах, зокрема, під час спокою клітини та при зв'язуванні мікроРНК із неканонічними сайтами, розташованими в 5'UTR ділянці мРНК-мішені (рис. 5) [12, 13, 19, 28].

Висновки

Таким чином, механізм дії цитоплазматичних мікроРНК реалізується завдяки взаємодії мікроРНК і мРНК, що обумовлена наявністю комплементарних одна одній нуклеотидних послідовностей особливих регіонів. Взаємодія мікроРНК з мРНК залежить від доступності сайту зв'язування мРНК, участі аксесуарних протеїнів і наявності SNP. Порушення взаємодій мікроРНК/мРНК призводять до розвитку патологічних процесів. Цитоплазматичні мікроРНК виконують свою основну функцію, а саме регуляцію активності синтезу білків, за рахунок мікроРНК-опосередкованої репресії та активації трансляції мРНК.

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

Список літератури

- Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M. et al A global reference for human genetic variation. 1000 Genomes Project Consortium. *Nature*. 2015 Oct 1. 526(7571). 68-74. doi: 10.1038/nature15393.
- Azlan A., Dzaki N., Azam G. Argonaute: The executor of small RNA function. *J. Genet. Genomics*. 2016 Aug 20. 43(8). 481-94. doi: 10.1016/j.jgg.2016.06.002.
- Béthune J., Artus-Revel C.G., Filipowicz W. Kinetic analysis reveals successive steps leading to miRNA-mediated silencing in mammalian cells. *EMBO Rep*. 2012 Aug. 13(8). 716-23. doi: 10.1038/embor.2012.82.
- Catalanotto C., Cogoni C., Zardo G. MicroRNA in Control of Gene Expression: An Overview of Nuclear Functions. *Int. J. Mol. Sci*. 2016 Oct 13. 17(10). pii: E1712.
- Detassis S., Grasso M., Del Vescovo V., Denti M.A. MicroRNAs Make the Call in Cancer Personalized Medicine. *Front. Cell. Dev. Biol*. 2017 Sep 22. 5. 86. doi: 10.3389/fcell.2017.00086.
- Djuranovic S., Nahvi A., Green R. MiRNA-mediated gene silencing by translational repression followed by mRNA deadenylation and decay. *Science*. 2012 Apr 13. 336(6078). 237-40. doi: 10.1126/science.1215691.
- Fabian M.R., Sonenberg N., Filipowicz W. Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs. *Annu. Rev. Biochem*. 2010. 79. 351-79. doi: 10.1146/annurev-biochem-060308-103103.
- Gebremedhn S., Ali A., Hossain M., Hoelker M., Salilew-Wondim D., Anthony R.V., Tesfaye D. MicroRNA-Mediated Gene Regulatory Mechanisms in Mammalian Female Reproductive Health. *Int. J. Mol. Sci*. 2021 Jan 19. 22(2). 938. doi: 10.3390/ijms22020938.
- Iwakawa H.O., Tomari Y. The Functions of MicroRNAs: mRNA Decay and Translational Repression. *Trends Cell. Biol*. 2015 Nov. 25(11). 651-65. doi: 10.1016/j.tcb.2015.07.011.
- Kang H. MicroRNA-Mediated Health-Promoting Effects of Phytochemicals. *Int. J. Mol. Sci*. 2019 May 23. 20(10). 2535. doi: 10.3390/ijms20102535.
- Karlsen T.H., Lammert F., Thompson R.J. Genetics of liver disease: From pathophysiology to clinical practice. *J. Hepatol*. 2015 Apr. 62(suppl. 1). S6-S14. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.025.
- King V.M., Borchert G.M. MicroRNA Expression: Protein Participants in MicroRNA Regulation. *Methods Mol. Biol*. 2017. 1617. 27-37. doi: 10.1007/978-1-4939-7046-9_2.
- Li L.J., Leng R.X., Fan Y.G. et al Translation of noncoding RNAs: Focus on lncRNAs, pri-miRNAs, and circRNAs. *Exp. Cell. Res*. 2017 Dec 1. 361(1). 1-8. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.10.010.
- Ma X., Tao R., Li L., Chen H., Liu Z., Bai J., Shuai X., Wu C., Tao K. Identification of a 5-microRNA signature and hub miRNA-mRNA interactions associated with pancreatic cancer. *Oncol. Rep*. 2019 Jan. 41(1). 292-300. doi: 10.3892/or.2018.6820.
- Manivannan A., Kim J.H., Yang E.Y. et al. Next-Generation Sequencing Approaches in Genome-Wide Discovery of Single Nucleotide Polymorphism Markers Associated with Pungency and Disease Resistance in Pepper. *BioMed Res. Int*. 2018 Jan 9. 2018. 5646213. doi: 10.1155/2018/5646213.
- Meijer H.A., Kong Y.W., Lu W.T. et al. Translational repression and eIF4A2 activity are critical for microRNA-mediated gene regulation. *Science*. 2013 Apr 5. 340(6128). 82-5. doi: 10.1126/science.1231197.
- Morozova N., Zinovyev A., Nonne N. et al. Kinetic signatures of microRNA modes of action. *RNA*. 2012 Sep. 18(9). 1635-55. doi: 10.1261/rna.032284.112.
- Nakano M., Nakajima M. Current knowledge of microRNA-mediated regulation of drug metabolism in humans. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. 2018 May. 14(5). 493-504. doi: 10.1080/17425255.2018.1472237.
- Oliveto S., Mancino M., Manfrini N., Biffo S. Role of microRNAs in translation regulation and cancer. *World J. Biol. Chem*. 2017 Feb 26. 8(1). 45-56. doi: 10.4331/wjbc.v8.i1.45.
- Oulas A., Karathanasis N., Louloupis A. et al. Prediction of miRNA targets. *Methods Mol. Biol*. 2015. 1269. 207-29. doi: 10.1007/978-1-4939-2291-8_13.
- Peterson S.M., Thompson J.A., Ufkin M.L. et al. Common features of microRNA target prediction tools. *Front. Genet*. 2014 Feb 18. 5. 23. doi: 10.3389/fgene.2014.00023.
- Salomon W.E., Jolly S.M., Moore M.J. et al Single-Molecule Imaging Reveals that Argonaute Reshapes the Binding Properties of Its Nucleic Acid Guides. *Cell*. 2016 Jul 14. 166(2). 517-520. doi: 10.1016/j.cell.2016.06.048.
- Seok H., Ham J., Jang E.S., Chi S.W. MicroRNA Target Recognition: Insights from Transcriptome-Wide Non-Canonical Interactions. *Mol. Cells*. 2016 May 31. 39(5). 375-81. doi: 10.14348/molcells.2016.0013.
- Shyu A.B., Wilkinson M.F., van Hoof A. Messenger RNA regulation: to translate or to degrade. *EMBO J*. 2008 Feb 6. 27(3). 471-81. doi: 10.1038/sj.emboj.7601977.
- Thomson D.W., Bracken C.P., Goodall G.J. Experimental strategies for microRNA target identification. *Nucleic Acids Res*. 2011 Sep 1. 39(16). 6845-53. doi: 10.1093/nar/gkr330.
- Valinezhad Orang A., Safaralizadeh R., Kazemzadeh-Bavili M. Mechanisms of miRNA-Mediated Gene Regulation from Common Down-regulation to mRNA-Specific Upregulation. *Int. J. Genomics*. 2014. 2014. 970607. doi: 10.1155/2014/970607.
- Yu D., Chen S., Li D., Knox B., Guo L., Ning B. FREMSA: A Method That Provides Direct Evidence of the Interaction between microRNA and mRNA. *Methods Mol. Biol*. 2020. 2102. 557-566. doi: 10.1007/978-1-0716-0223-2_30.
- Zhang T., Wu Y.C., Mullane P., Ji Y.J., Liu H., He L., Arora A. et al. FUS Regulates Activity of MicroRNA-Mediated Gene Silencing. *Mol. Cell*. 2018 Mar 1. 69(5). 787-801.e8. doi: 10.1016/j.molcel.2018.02.001.
- Zhao S., Liu M.F. Mechanisms of microRNA-mediated gene regulation. *Sci. China C-Life Sci*. 2009 Dec. 52(12). 1111-6. doi: 10.1007/s11427-009-0152-y.

Отримано/Received 31.01.2022

Рецензовано/Revised 14.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 17.02.2022 ■

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 cytoplasmic microRNAs.**Part 1. Mechanisms of interaction of microRNA and mRNA molecules.****Influence of microRNAs on translation**

Abstract. The scientific review presents the mechanisms of action of cytoplasmic miRNAs, namely the relationship between miRNA and mRNA molecules and the influence of miRNAs on translation. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MEDLINE, PubMed, Google Scholar, Embase, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka databases. The authors state that the interaction of microRNA and mRNA requires the presence in the region of the 3'-end of the mRNA molecule of small nucleotide sequences — miRNA regulatory elements, which are complementary to the sequences of the “seed” region of microRNA. It is known that only six nucleotide matches in the “seed” region (position 2–8) are required to initiate the interaction of microRNA with the mRNA target. It is emphasized that the interaction of miRNA with mRNA depends on the availability of the mRNA binding site. The authors suggest that accessory proteins are involved in the interaction of microRNA and mRNA. It is known that the process of mRNA and miRNA hybridization depends on the presence of SNP. Scientists believe

that the main function of cytoplasmic miRNAs is to regulate the activity of protein synthesis. It is presented that microRNAs can repress and activate the mRNA translation process. In addition, some miRNAs are able to both inhibit and enhance the translation of mRNA depending on specific local conditions and the spectrum of microenvironmental factors. Thus, the mechanism of action of cytoplasmic miRNAs is realized due to the interaction of miRNAs and mRNAs, which is due to the presence of complementary nucleotide sequences of special regions. The interaction of miRNAs with mRNAs depends on the availability of the mRNA binding site, the involvement of accessory proteins, and the presence of SNP. Violations of microRNA-mRNA interactions lead to the development of pathological processes. Cytoplasmic miRNAs perform their main function, namely the regulation of protein synthesis activity, due to miRNA-mediated repression and activation of mRNA translation.

Keywords: microRNA; miRNA; miR; mRNA translation; Argonaute proteins; review