

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®]

ДИТИНИ

Том 17, № 6, 2022

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС

95264

www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 17, № 6, 2022

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



ВЖЕ У ПРОДАЖУ!



AKSIMED.UA



(044) 390-0055

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, № 6, 2022

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif-ua.com



Open Journal System



Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 17, № 6, 2022

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

Передплатний індекс 95264



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

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

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

**З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби**

v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань
України, в яких можуть публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів
доктора і кандидата наук. Наказ МОН України
від 28.12.2019 р. № 1643. Категорія Б

Рекомендується до друку та до поширення
через мережу Інтернет рішенням ученої ради
Дніпровського державного медичного університету
від 27.10.2022 р., протокол № 2

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. 6,51
Зам. 2022-сн-124. Тираж 12 000 пр.

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

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua
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
Бабич В.Л. (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, № 6, 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
v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences.

Order of the MES from 28.12.2019 № 1643

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 27/10/2022, Protocol № 2

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 6.51.
Order 2022-ch-124. Circulation 12 000 copies.

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

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua
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)
Karimdjanyov Ilkhamdjan A. (Uzbekistan)
Kramarov S.O. (Kyiv)
Krivopustov S.P. (Kyiv)
Kryuchko T.A. (Poltava)
Lezhenko G.O. (Zaporizhzhia)
Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia)
Omelchenko L.I. (Kyiv)
Khaitovych M.V. (Kyiv)
Chernyshova O.Ye. (Lyman)
Guggenbichler J. Peter (Germany)
Landrigan Philip J. (USA)
Valenta Rudolf — Deputy Editor-in-Chief (Austria)
Vasyl'yeva 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
Babych V.L. (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

Ворміл – надійний засіб для ефективної дегельмінтизації та профілактики гельмінтозів



ШИРОКИЙ СПЕКТР ДІЇ

- Найбільш широкий спектр дії серед антигельмінтних препаратів

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ

- Доведена дія при лікуванні мікст-інвазій, коли виявляється 2 і більше паразити

ПОДВІЙНИЙ МЕХАНІЗМ ДІЇ

- Висока ефективність завдяки подвійному механізму дії

УНІВЕРСАЛЬНІСТЬ ДІЇ

- Діє як на кішкові, так і на тканинні паразити у формі яєць, личинок та дорослих гельмінтів

БЕЗПЕКА

- Альбендазол – рекомендований ВООЗ як антигельмінтний препарат з високим профілем безпеки



ВОРМІЛ суспензія оральна, 200 мг/5 мл; по 10 мл у флаконі; РП UA/6434/01/01 від 15.05.17.
ВОРМІЛ таблетки для жування, 400 мг, по 1 або 3 таблетки у блістері, РП UA/6434/02/01 від 19.05.17.
Препарат відпускається за рецептом. Повна інформація із застосування міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Лікарський засіб має протипоказання і можливі побічні ефекти. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією.



Представництво «Мілі Хелскерс Лімітед»,
Велика Британія, в Україні: 01032, м. Київ,
бул. Т. Шевченка, 33-Б, тел. (044) 498-13-34

<i>Гончарова О.А., Паньків В.І., Паньків І.В.</i> Оцінка забезпечення селеном у підлітків, які проживають у сільській місцевості 40	<i>O.A. Goncharova, V.I. Pankiv, I.V. Pankiv</i> Assessment of selenium supply in adolescents living in a rural area..... 40
--	---

Огляд літератури

Review of Literature

<i>Сорокман Т.В., Хлуновська Л.Ю., Колеснік Д.І., Остапчук В.Г.</i> Фізіологічна роль та діагностичне значення антимюллерового гормона в педіатрії..... 45	<i>T.V. Sorokman, L.Yu. Khlunovska, D.I. Koliesnik, V.G. Ostapchuk</i> Physiological role and diagnostic value of anti-Mullerian hormone in pediatrics 45
<i>Ткачук Р.В., Колоскова О.К., Гарас М.Н., Білоус Т.М., Романчук Л.І., Січкарь І.Б., Кушнір Б.І.</i> Респіраторні симптоми COVID-19 у підлітка з синдромом WHIM: клінічний випадок..... 55	<i>R.V. Tkachuk, O.K. Koloskova, M.N. Garas, T.M. Bilous, L.I. Romanchuk, I.B. Sichkar, B.I. Kushnir</i> Respiratory symptoms of COVID-19 in an adolescent patient with WHIM syndrome: a clinical case 55

Теоретична медицина

Theoretical Medicine

<i>Абатуров О.Є., Бабич В.Л.</i> Механізми дії цитоплазматичних мікроРНК. Частина 5. МікроРНК- опосередкований сайленсинг, що викликається в періоді ініціації і постініціації трансляції 60	<i>A.E. Abaturov, V.L. Babych</i> Mechanisms of action of cytoplasmic microRNAs. Part 5. MicroRNA-mediated silencing caused during translation initiation and post-initiation..... 60
---	--

Величко В.І.¹, Лагода Д.О.¹, Амірова Г.Ю.¹, Бажора Я.І.¹, Шаповалов О.О.²,
Шпак О.А.², Сідор О.М.²

¹Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

²КНП «Дитячий консультативно-діагностичний центр імені академіка Б.Я. Резніка» Одеської міської ради, м. Одеса, Україна

Особливості використання індивідуального безперервного моніторингу глюкози у дітей і підлітків

Резюме. Актуальність. Нещодавні дані Міжнародної діабетичної федерації вказали на те, що щонайменше 500 000 дітей віком від 14 до 18 років у світі мають цукровий діабет 1-го типу (ЦДІ). На сьогодні не існує лікування ЦДІ, тому метою терапії є досягнення та підтримка оптимального рівня глюкози, зокрема, за допомогою інсулінотерапії, фізичної активності та дієти. Дослідження більше ніж 20 000 дітей з ЦДІ доводять перевагу самоконтролю рівня глюкози в контексті контролю епізодичної гілікемії та довгострокового зниження глікованого гемоглобіну (HbA1c). **Метою** нашого дослідження було вивчити особливості використання індивідуального безперервного моніторингу глюкози у підлітків. **Матеріали та методи.** За дизайном у дослідження увійшли 22 пацієнти (12 підлітків та 10 дітей) віком від 8 до 16 років, які мали встановлений діагноз ЦДІ. Із опитувальників були використані: загальна базова шкала Pediatric Quality of Life Inventory, модуль діабету PedsQL, опитувальник з гіпоглікемії для дорослих II (HFS-II) та опитувальник з оцінки задоволеності лікуванням діабету (DTSQ). **Результати.** Пацієнти до встановлення системи індивідуального безперервного моніторингу глюкози (ІБМГ) мали середні показники щодо емоційного, соціального та рольового функціонування. Було відмічено, що дані показники вірогідно підвищилися у відповідь на використання ІБМГ ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,05$ відповідно), тоді як показник фізичного функціонування не набув вірогідних змін у відповідь на використання ІБМГ ($p > 0,05$). Нами не було встановлено суттєвої кореляції між рівнем HbA1c та загальною оцінкою за DTSQ ($p = 0,13$; $p > 0,05$). Це вказує на те, що задоволеність лікуванням не обов'язково пов'язана з контролем гілікемії. Було встановлено, що діти, які раніше використовували ІБМГ, були більш комплаєнтні щодо подальшого використання системи ІБМГ ($p < 0,05$). Із найбільш частих недоліків щодо використання системи ІБМГ діти та їхні батьки зазначили: дискомфорт від сенсора (62,19 %), необхідність калібровки, тобто вимірювання рівня глюкози за допомогою портативного глюкометра (58,61 %), стигматизацію дитини, яка носить сенсор, з боку оточуючих (47,83 %). **Висновки.** На нашу думку, використання ІБМГ є доцільним та може бути рекомендованим пацієнтам як із уперше встановленим діагнозом ЦДІ, так і зі стажем захворювання для оптимізації терапії, покращення обізнаності пацієнта щодо контролю захворювання та підвищення комплаєнсу як у спілкуванні із лікарем, так і щодо лікування взагалі.

Ключові слова: глюкоза; моніторинг; цукровий діабет; підлітки

Вступ

Загальновідомим є те, що цукровий діабет 1-го типу (ЦДІ) є серйозним хронічним метаболічним розладом, який часто діагностується у дитинстві та характеризується високим рівнем глюкози в крові внаслідок руйнування β -клітин підшлункової залози [1]. Нещодавні дані Міжнародної діабетичної федерації вказали на те, що

щонайменше 500 000 дітей віком від 14 до 18 років у світі мають ЦДІ [2]. Окрім цього, спостерігається зростання захворюваності [3–6] та поширеності [4, 6, 7] ЦДІ серед молоді. Ускладнення ЦДІ включають потенційно небезпечні для життя епізоди діабетичного кетоацидозу, тяжку гіпоглікемію, мікро- та макросудинні ускладнення, специфічні для діабету, а також погіршення психічного

здоров'я у дітей та підлітків із діабетом порівняно з тими, хто не має ЦДІ [8]. На сьогодні не існує лікування ЦДІ, тому метою терапії є досягнення та підтримка оптимального рівня глюкози, зокрема, за допомогою інсулінотерапії, фізичної активності та дієти [9].

До цього часу щоденний самоконтроль рівня глюкози в крові (СамРГ) був важливим для моніторингу рівня глюкози в крові, безпеки та інформування про доцільність терапевтичних підходів [10]. Дослідження більше ніж 20 000 дітей з ЦДІ вказали на переваги самоконтролю рівня глюкози щодо контролю глікемії. Ці переваги добре встановлені та пов'язані із зниженням глікованого гемоглобіну (HbA1c) [11, 12]. Прокол пальця (капілярний тест на глюкозу) є найпоширенішим методом СамРГ. Однак біль, незручність, страх є загальними перешкодами, призводять до збентеження та стигматизації пацієнтів, що погіршує дотримання СамРГ серед підлітків [13–17].

Саме підлітковий вік є періодом найгіршого контролю глюкози та дотримання рекомендацій щодо терапії ЦДІ [18, 19], а напруження, яке з'являється від необхідності самоконтролю, негативно впливає на якість життя підлітків та їхніх батьків [20]. За результатами досліджень, лише незначна кількість молодих людей відповідає міжнародним рекомендаціям щодо глікемічного контролю ($\text{HbA1c} < 5,8 \text{ ммоль/моль} (< 7,5 \%)$) [21]. На цьому життєвому етапі перешкоди для прихильності до лікування включають серйозні фізичні та когнітивні зміни, збільшення незалежності від харчової поведінки, фізичної активності та інших аспектів способу життя, таких як сон, що збільшує тягар управління ЦДІ [22]. Більшість підлітків із цукровим діабетом 1-го типу не дотримуються рекомендацій щодо СамРГ [19], а проводять СамРГ лише тоді, коли відчувають симптоми низького або високого рівня глюкози в крові. Окрім цього, дослідження вказують на те, що підлітки часто схильні до фальсифікування даних СамРГ [23, 24].

Через це для допомоги пацієнтам, їхнім сім'ям та лікарям, які ведуть підлітка із ЦДІ, може бути рекомендована система індивідуального безперервного моніторингу глюкози (ІБМГ). Технологія швидкого моніторингу глюкози, яку ще називають ІБМГ, є точним, безпечним і прийнятним підходом до моніторингу інтерстиціального рівня глюкози у дітей (≥ 4 років) і дорослих [25–27]. Моніторинг надає оновлений інтерстиціальний рівень глюкози, графік ретроспективних даних і прогнозований тренд глюкози в режимі реального часу, коли користувач сканує датчик за допомогою портативного приймача [26]. Згідно з новітніми даними, інтерстиціальне вимірювання глюкози виявилось точнішим порівняно з еталонними значеннями глюкози в капілярній крові [26].

З'являються докази позитивного впливу вимірювання рівня глюкози за допомогою ІБМГ серед підлітків [27–30]. Такий вид моніторингу надає можливість залучити підлітків до лікування ЦДІ шляхом зменшення тягара їхнього захворювання. Окрім цього, полегшується доступ до даних про рівень глюкози, показники виводяться на новий рівень детальності, що, у свою чергу, дає змогу підліткам приймати більш обґрунтовані рішення щодо менеджменту ЦДІ [31].

Тому, з огляду на все вищезазначене, **метою** нашого дослідження було вивчити особливості використання індивідуального безперервного моніторингу глюкози у дітей та підлітків.

Матеріали та методи

За дизайном у дослідження увійшли 22 пацієнти (12 підлітків та 10 дітей) віком від 8 до 16 років, які мали встановлений діагноз ЦДІ. Дослідження проводилось на базі КНП «ДКДЦ ім. акад. Б.Я. Резніка» ОМР за підтримки кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії Одеського національного медичного університету.

Для досягнення поставленої мети дослідження пацієнти заповнювали низку опитувальників до встановлення системи ІБМГ та під час носіння. Із опитувальників були використані: загальна базова шкала Pediatric Quality of Life Inventory, модуль діабету PedsQL, опитувальник з гіпоглікемії для дорослих II (HFS-II) та опитувальник з оцінки задоволеності лікуванням діабету (DTSQ).

Загальна базова шкала Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0) містить 23 пункти та охоплює низку показників, а саме: 1) фізичне функціонування (8 пунктів); 2) емоційне функціонування (5 пунктів); 3) соціальне функціонування (5 пунктів); 4) функціонування в школі (5 пунктів). Вона була розроблена за допомогою фокус-груп, когнітивних інтерв'ю, попереднього тестування та протоколів розробки вимірювальних випробувань. Використовується п'ятибальна шкала відповідей (0 = ніколи не виникає проблем, 4 = майже завжди виникає проблема). Елементи оцінюються зворотно та лінійно перетворюються на шкалу 0–100 (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25 і 4 = 0) [31, 32].

Останнім застосовувався опитувальник з оцінки задоволеності лікуванням діабету (DTSQ) [35] — анкета складається з двох різних підрозділів. Перший підрозділ оцінює задоволеність лікуванням і складається з шести запитань (Q 1, 4, 5, 6, 7 і 8). Ці шість питань стосуються «задоволення поточним лікуванням», «гнучкості», «зручності», «розуміння діабету», «рекомендувати лікування іншим» і «бажання продовжувати» відповідно. Ці шість запитань показали добру внутрішню послідовність з альфа-балом Кронбаха 0,90. Другий підрозділ складається з двох запитань (Q 2 і 3), які оцінюють навантаження від гіпер- і гіпоглікемії відповідно (нуль означає «ніколи», а шість означає «більшу частину часу»). Задоволеність лікуванням оцінюється як сума балів шести запитань за першим підрозділом (загальний бал 36), причому вищий бал вказує на вищу задоволеність лікуванням.

Для персонального моніторингу рівня глюкози було використано Guardian Connect. Це система безперервного моніторингу глюкози з можливістю управління через смартфон. Робота системи передбачає використання сенсора і трансмітера для зчитування та передачі даних через Bluetooth у смартфон.

У додатку відображаються значення глюкози в режимі реального часу та архівні дані періоду використання. Інтерфейс дозволяє здійснити калібрування сенсора, ввести дані про фізичну активність та харчування протягом дня, вивантажити дані до хмарної бази CareLink™ Personal. Користувач може відстежити профі-

лі концентрацій глюкози та ідентифікувати епізоди підвищення та зниження рівнів глюкози крові.

Безперервне вимірювання рівня глікемії та вбудований у додаток Guardian Connect штучний інтелект дозволяють спрогнозувати можливі гіпо- або гіперглікемію завчасно — повідомлення надходить за 60 хвилин до настання події. Крім того, у програмі передбачено можливість підключення до системи сповіщення родичів чи опікунів людини з діабетом, що дозволяє запобігти кризовим ситуаціям та контролювати стан близької людини.

Усі пацієнти та їхні батьки були поінформовані щодо суті клінічного дослідження та остаточно зараховувались до групи тільки після підписання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Статистичний аналіз проводився відповідно до загальноприйнятих методик варіаційної статистики. Вірогідність оцінювали за t-критерієм Стюдента. Відмінності визнавали суттєвими при рівні значимості $p \leq 0,05$. Кореляційний зв'язок встановлювався за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена.

Результати та обговорення

У дослідженні брали участь 22 пацієнти із встановленим діагнозом ЦД1, середній вік яких становив $13,56 \pm 0,58$ року. Розподіл згідно зі статтю: дівчат 12 (54,55 %), хлопців 10 (45,45 %). Середній стаж захворювання становив $3,15 \pm 0,41$ року.

Усім учасникам дослідження було запропоновано використовувати ІБМГ щонайменше впродовж 4–6 тижнів. Встановлення та зняття сенсора відбувалось в умовах медичного закладу, та весь період, коли дитина носила ІБМГ, з родиною проводились онлайн- або офлайн-консультації щодо питань, які виникли.

Пацієнти до встановлення системи ІБМГ та під час носіння заповнювали опитувальники. Першим із них була шкала Pediatric Quality of Life Inventory (рис. 1).

З рис. 1 видно, що пацієнти до встановлення системи ІБМГ мали середні показники щодо емоційного, соціального та рольового функціонування. Було відмічено, що дані показники вірогідно підвищилися у відповідь на використання ІБМГ ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,05$ відпо-

відно), тоді як показник фізичного функціонування не набув вірогідних змін у відповідь на використання ІБМГ ($p > 0,05$).

Оцінки задоволеності лікуванням діабету (за DTSQ) також було розглянуто у динаміці використання ІБМГ.

На рис. 2 видно, що в більшості пацієнтів під час використання ІБМГ покращилися показники щодо задоволеності лікуванням діабету, а саме: «задоволення поточним лікуванням» ($p < 0,05$), «зручність» ($p < 0,05$), показник «розуміння діабету» збільшився найвагоміше ($p < 0,001$), «рекомендувати лікування іншим» ($p < 0,05$) та «бажання продовжувати» ($p < 0,05$). Лише один показник залишився більш-менш сталим, а саме «гнучкість» ($p > 0,05$).

Разом із цим нами не було встановлено суттєвої кореляції між рівнем HbA1c та загальною оцінкою за DTSQ ($p = 0,13$; $p > 0,05$). Це вказує на те, що задоволеність лікуванням не обов'язково пов'язана з контролем глікемії.

При встановленні системи ІБМГ пацієнти набули більшого інтересу щодо контролю захворювання, пацієнти наочно почали бачити та розуміти відповідь організму на зміни глюкози крові (рис. 3).

На рис. 3 видно, що пацієнти та лікар за допомогою ІБМГ можуть більш наочно бачити коливання рівня глюкози впродовж доби. Окрім цього, за допомогою ІБМГ пацієнт бачить епізоди гіпер- та гіпоглікемії та вчасно може реагувати на зміни. Сам пацієнт, його родичі та, за бажанням, лікар можуть у режимі онлайн відстежувати рівень глюкози. Також на телефон пацієнта та родичів приходять сповіщення у разі критичних змін.

Було встановлено, що діти, які раніше використовували ІБМГ, були більш комплаєнтні щодо подальшого використання ІБМГ ($p < 0,05$). Із найбільш частих недоліків щодо використання ІБМГ діти та їхні батьки називали: дискомфорт від сенсора (62,19 %), необхідність калібрування, тобто вимірювання рівня глюкози за допомогою портативного глюкометра (58,61 %), стигматизацію дитини, яка носить сенсор, з боку оточуючих (47,83 %).

Окрім цього, нами було встановлено, що є кореляційний зв'язок між прихильністю до використання ІБМГ та віком пацієнтів, а саме: чим раніше починали використовувати ІБМГ, тим кращий комплаєнс мали пацієнти ($p = 0,81$).

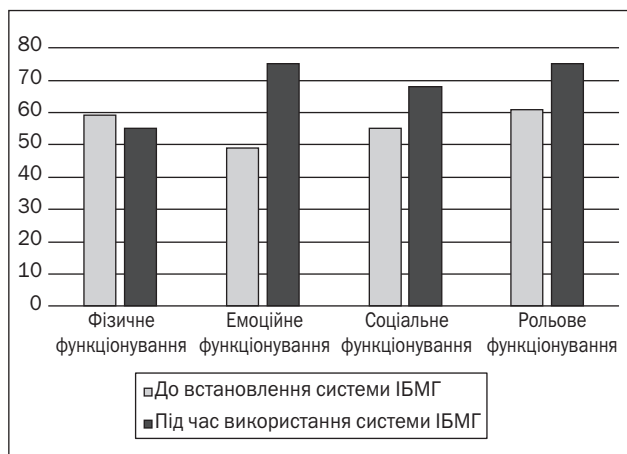


Рисунок 1. Результати шкали Pediatric Quality of Life Inventory

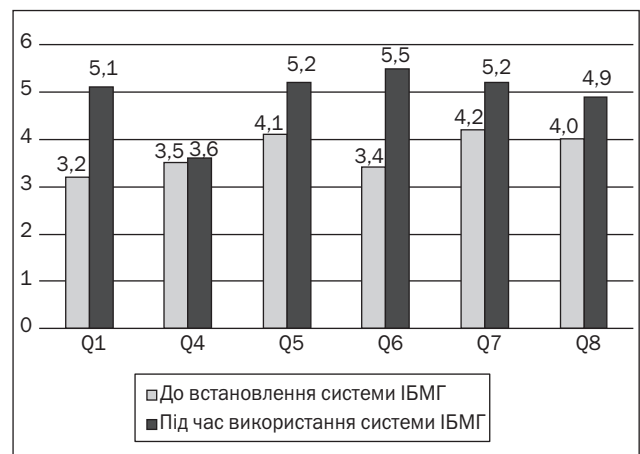


Рисунок 2. Оцінки задоволеності лікуванням діабету (за DTSQ)

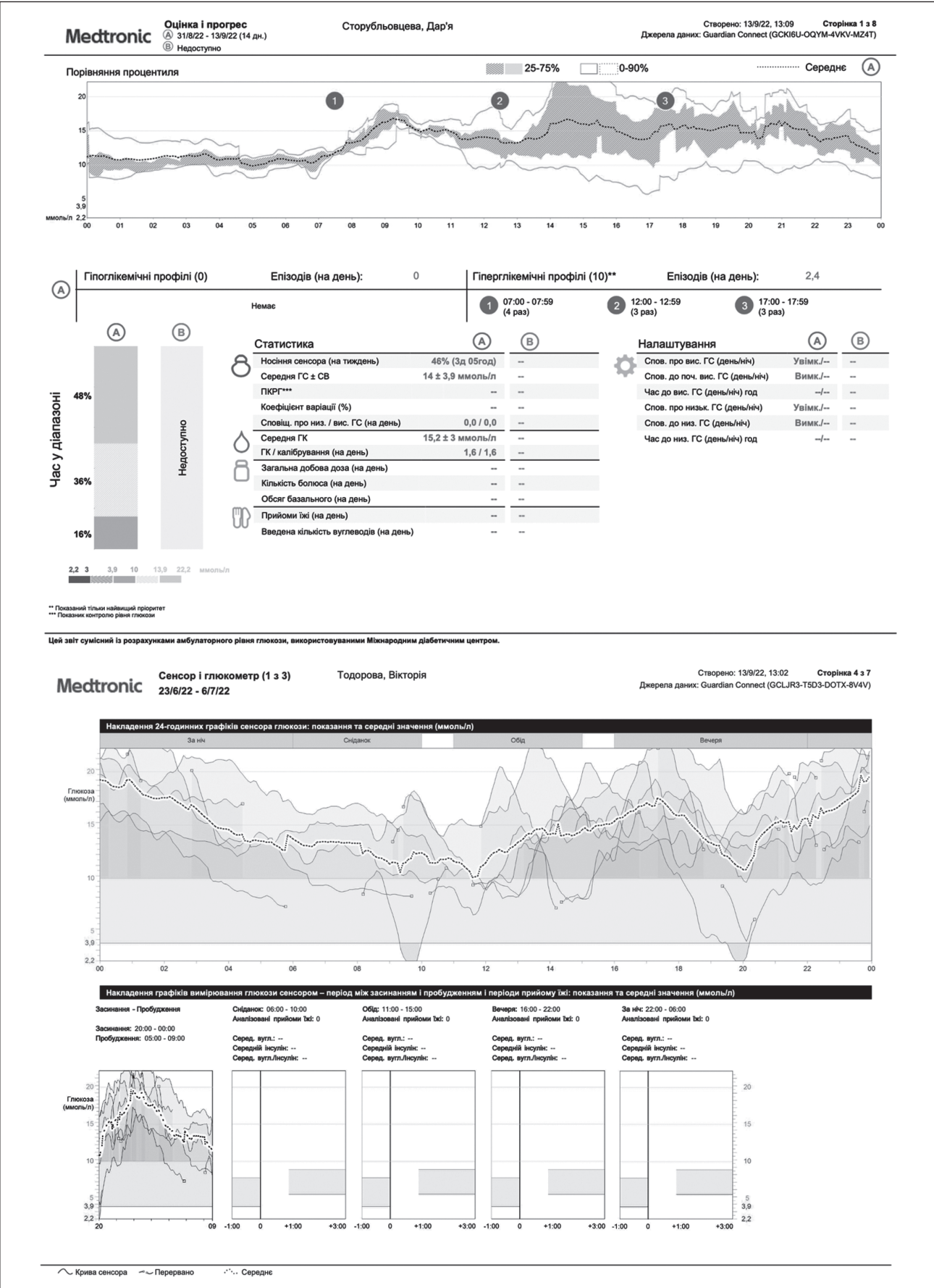


Рисунок 3. Дані динаміки рівня глюкози, отримані за допомогою індивідуального безперервного моніторингу глюкози

На нашу думку, використання ІБМГ є доцільним та може бути рекомендованим пацієнтам як із уперше встановленим діагнозом ЦДІ, так і зі стажем захворювання для оптимізації терапії, покращення обізнаності пацієнта щодо контролю захворювання та підвищення комплаєнсу як у спілкування із лікарем, так і до лікування взагалі.

Висновки

1. ІБМГ є новітнім засобом контролю ЦДІ у повсякденному житті підлітка.

2. У пацієнтів відзначена позитивна динаміка під час використання ІБМГ щодо емоційного, соціального та рольового функціонування за шкалою Pediatric Quality of Life Inventory ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,05$ відповідно).

3. Нами не було встановлено суттєвої кореляції між рівнем HbA1c та загальною оцінкою за DTSQ ($\rho = 0,13$; $p > 0,05$). Це вказує на те, що задоволеність лікуванням не обов'язково пов'язана з контролем глікемії.

4. Нами було встановлено, що є кореляційний зв'язок між прихильністю до використання ІБМГ та віком пацієнтів, а саме: чим раніше починали використовувати ІБМГ, тим кращій комплаєнс мали пацієнти ($\rho = 0,81$).

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

Список літератури

- Mayer-Davis E.J., Kahkoska A.R., Jefferies C., et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2018. Vol. 19 (Suppl. 27). P. 7-19. DOI: 10.1111/pedi.12773.
- Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J., Huang Y., et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017. Vol. 128. P. 40-50. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
- Campbell-Stokes P., Taylor B. Prospective incidence study of diabetes mellitus in New Zealand children aged 0 to 14 years. *Diabetologia*. 2005. Vol. 48. № 4. P. 643-648. DOI: 10.1007/s00125-005-1697-3.
- Fox D.A., Islam N., Sutherland J., Reimer K., Amed S. Type 1 diabetes incidence and prevalence trends in a cohort of Canadian children and youth. *Pediatric Diabetes*. 2018. Vol. 19. № 3. P. 501-505. DOI: 10.1111/pedi.12566.
- Bendas A., Rothe U., Kiess W., et al. Trends in incidence rates during 1999–2008 and prevalence in 2008 of childhood type 1 diabetes mellitus in Germany — model-based National Estimates. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 7. P. e0123716. DOI: 10.1371/journal.pone.0132716.
- Fazeli Farsani S., Souverein P.C., van der Vorst M.M., Knibbe C.A., Herings R.M., de Boer A., Mantel-Teeuwisse A.K. Increasing trends in the incidence and prevalence rates of type 1 diabetes among children and adolescents in the Netherlands. *Pediatric Diabetes*. 2016. Vol. 17. № 1. P. 44-52. DOI: 10.1111/pedi.12232.
- Dabelea D., Mayer-Davis E.J., Saydah S., et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 2014. Vol. 311. № 17. P. 1778-86. DOI: 10.1001/jama.2014.3201.
- Reynolds K.A., Helgeson V. Children with diabetes compared to peers: depressed? Distressed? A meta-analytic review. *Annals of behavioral medicine*. 2011. Vol. 42. № 1. P. 29-41. DOI: 10.1007/s12160-011-9262-4.
- Hood K.K., Peterson C.M., Rohan J.M., Drotar D. Association between adherence and glycemic control in pediatric type 1 diabetes: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2009. Vol. 124. № 6. P. e1171-e1179. DOI: 10.1542/peds.2009-0207.
- Rewers M., Pihoker C., Donaghue K., Hanas R., Swift P., Klingensmith G.J. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2009. Vol. 10 (Suppl. 12). P. 71-81. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00582.x.
- Miller K.M., Beck R.W., Bergenstal R.M., et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. № 7. P. 2009-2014. DOI: 10.2337/dc12-1770.
- Ziegler R., Heidmann B., Hilgard D., Hofer S., Rosenbauer J., Holl R. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2011. Vol. 12. № 1. P. 11-17. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00650.x.
- Davidson M., Penney E.D., Muller B., Grey M. Stressors and self-care challenges faced by adolescents living with type 1 diabetes. *Applied Nursing Research*. 2004. Vol. 17. № 2. P. 72-80. DOI: 10.1016/j.apnr.2004.02.006.
- Hains A.A., Berlin K.S., Davies W.H., Parton E.A., Alemzadeh R. Attributions of adolescents with type 1 diabetes in social situations: relationship with expected adherence, diabetes stress, and metabolic control. *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 4. P. 818-822.
- Borus J.S., Laffel L. Adherence challenges in the management of type 1 diabetes in adolescents: prevention and intervention. *Curr. Opin. Pediatr.* 2010. Vol. 22. № 4. P. 405-411. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32833a46a7.
- Carroll A.E., Downs S.M., Marrero D.G. What adolescents with type 1 diabetes and their parents want from testing technology: a qualitative study. *Comput. Inform. Nurs.* 2007. Vol. 25. № 1. P. 23-29. DOI: 10.1097/00024665-200701000-00009.
- Dickinson J.K., O'Reilly M.M. The lived experience of adolescent females with type 1 diabetes. *Diabetes Educ.* 2004. Vol. 30. № 1. P. 99-107. DOI: 10.1177/014572170403000117.
- Miller K.M., Foster N.C., Beck R.W., et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the US: updated data from the T1D exchange clinic registry. *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38. № 6. P. 971-978. DOI: 10.2337/dc15-0078.
- Westen S.C., Warnick J.L., Albanese-O'Neill A., et al. Objectively measured adherence in adolescents with type 1 diabetes on multiple daily injections and insulin pump therapy. *J. Pediatr. Psychol.* 2019. Vol. 44. № 1. P. 21-31. DOI: 10.1093/jpepsy/jsy064.
- Saoji N., Palta M., Young H., et al. The relationship of type 1 diabetes self-management barriers to child and parent quality of life: a US cross-sectional study. *Diabet. Med.* 2018. Vol. 35. № 11. P. 1523-1530. DOI: 10.1111/dme.13760.
- Foster N.C., Beck R.W., Miller K.M., et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol. Ther.* 2019. Vol. 21. № 2. P. 66-72. DOI: 10.1089/dia.2018.0384.
- Datye K.A., Moore D.J., Russell W.E., Jaser S.S. A review of adolescent adherence in type 1 diabetes and the untapped potential of diabetes providers to improve outcomes. *Curr. Diab. Rep.* 2015. Vol. 15. № 8. P. 621. DOI: 10.1007/s11892-015-0621-6.
- Blackwell M., Tomlinson P.A., Rayns J., et al. Exploring the motivations behind misreporting self-measured blood glucose in adolescents with type 1 diabetes — a qualitative study. *J. Diab. Metab. Disord.* 2016. Vol. 15. № 1. P. 16. DOI: 10.1186/s40200-016-0238-6.
- Blackwell M., Wheeler B.J. Clinical review: the misreporting of log-book, download, and verbal self-measured blood glucose in adults and children with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2017. Vol. 54. № 1. P. 1-8. DOI: 10.1007/s00592-016-0907-4.
- Edge J., Acerini C., Campbell F., et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch. Dis. Child.* 2017. Vol. 102. № 6. P. 543-549. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311530.
- Bailey T., Bode B.W., Christiansen M.P., et al. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. № 1. P. 1-8. DOI: 10.2337/dc16-2500.

betes Technol. Ther. 2015. Vol. 17. № 11. P. 787-794. DOI: 10.1089/dia.2014.0378.

27. Campbell F., Bolinder J. *FreeStyle Libre™ use for self-management of diabetes in teenagers and young adults.* *Diabetes.* 2018. Vol. 67 (Suppl. 1). P. 158-LB.

28. Campbell F.M., Murphy N.P., Stewart C., et al. *Outcomes of using flash glucose monitoring technology by children and young people with type 1 diabetes in a single arm study.* *Pediatr. Diabetes.* 2018. Vol. 19. № 7. P. 1294-1301.

29. Bolinder J., Antuna R., Geelhoed-Duijvestijn P., Kröger J., Weitgasser R. *Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial.* *Lancet.* 2016. Vol. 388. № 10057. P. 2254-2263. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31535-5.

30. de Bock M., Rossborough J., Siafarikas A., et al. *Insulin pump therapy in adolescents with very poor glycemic control during a 12-month cohort trial.* *J. Diabetes Sci. Technol.* 2018. Vol. 12. № 5. P. 1080-1081. DOI: 10.1177/1932296818769338.

31. Varni J.W., Seid M., Rode C.A. *The PedsQL™: measurement model for the pediatric quality of life inventory.* *Med. Care.* 1999. Vol. 37. № 2. P. 126-139. DOI: 10.1097/00005650-199902000-00003.

32. Varni J.W., Seid M., Kurtin P.S. *PedsQL™ 4.0: reliability and validity of the pediatric quality of life inventory™ version 4.0 generic Core scales in healthy and patient populations.* *Med. Care.* 2001. Vol. 39. № 8. P. 800-812. DOI: 10.1097/00005650-200108000-00006.

33. Cox D.J., Irvine A., Gonder-Frederick L., et al. *Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization.* *Diabetes Care.* 1987. Vol. 10. № 5. P. 617-621. DOI: 10.2337/diacare.10.5.617.

34. Gonder-Frederick L., Nyer M., Shepard J.A., Vajda K., Clarke W. *Assessing fear of hypoglycemia in children with type 1 diabetes and their parents.* *Diabetes Manag.* 2011. Vol. 1. № 6. P. 627-639. DOI: 10.2217/DMT.11.60.

35. Bradley C. *Diabetes treatment satisfaction questionnaire. Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice.* Ed. C. Bradley. Chur: Harwood Academic Publishers, 1994. P. 111-132.

Отримано/Received 07.09.2022

Рецензовано/Revised 20.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 28.09.2022 ■

Information about authors

V.I. Velychko, MD, Professor, Head of the Association of Family Doctors of the Odesa Region, Head of the Department of Family Medicine and Polyclinic Therapy, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: velichko_2007@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1936-3421>

D.O. Lahoda, PhD, Assistant Professor of the Department of Family Medicine and Polyclinic Therapy, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: Diagoda19@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0783-6225>

H.Yu. Amirova, assistant of the Department of Family Medicine and Polyclinic Therapy, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: makesha3470@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4921-9463>

Y.I. Bazhora, PhD Assistant Professor of the Department of Family Medicine and Polyclinic Therapy, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

O.O. Shapovalov, pediatrician, Municipal Non-Commercial Enterprise "Children's Advisory and Diagnostic Center named after Academician B.Ya. Reznik" of the Odesa City Council, Odesa, Ukraine; e-mail: alivod46@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2351-4878>

O.A. Shpak, endocrinologist doctor of the highest category, Municipal Non-Commercial Enterprise "Children's Advisory and Diagnostic Center named after Academician B.Ya. Reznik" of the Odesa City Council, Odesa, Ukraine; e-mail: shpakelena64@gmail.com

O.M. Sydor, endocrinologist doctor, Municipal Non-Commercial Enterprise "Children's Advisory and Diagnostic Center named after Academician B.Ya. Reznik" of the Odesa City Council, Odesa, Ukraine; e-mail: olgasydor88@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2216-6620>

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.

V.I. Velychko¹, D.O. Lahoda¹, G.Yu. Amirova¹, Ya.I. Bazhora¹, O.O. Shapovalov², O.A. Shpak², O.M. Sydor²

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

²Municipal Non-Commercial Enterprise "Children's Advisory and Diagnostic Center named after Academician B.Ya. Reznik" of the Odesa City Council, Odesa, Ukraine

Peculiarities of using personal continuous glucose monitoring in children and adolescents

Abstract. Recent data from the International Diabetes Federation indicated that at least 500,000 children aged 14 to 18 years worldwide have type 1 diabetes mellitus (T1DM). Currently, there is no cure for T1DM, so the goal of therapy is to achieve and maintain optimal glucose levels, in particular, using insulin therapy, physical activity, and diet. Studies of more than 20,000 children with T1DM have shown the benefits of self-monitoring of glucose levels for episodic glycemic control and long-term reduction of glycated hemoglobin (HbA1c). The purpose of our study was to investigate the specifics of using personal continuous glucose monitoring (CGM) in adolescents. **Materials and methods.** According to the design, the study included 22 patients (12 adolescents and 10 children) aged 8 to 16 years who were diagnosed with T1DM. Questionnaires offered included the Pediatric Quality of Life Inventory, the PedsQL Diabetes Module, the Hypoglycemia Fear Survey-II, and the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). **Results.** Before the installation of personal CGM systems, patients had average indicators of emotional, social and role functioning. It was noted that these indicators significantly increased in response

to the use of personal CGM ($p < 0.05$ each), while the parameter of physical functioning did not change significantly ($p > 0.05$). We did not find a significant correlation between the level of HbA1c and the total score on the DTSQ ($\rho = 0.13$; $p > 0.05$). This indicates that satisfaction with treatment is not necessarily related to glycemic control. It was found that children who previously used personal CGM were more compliant with further use of personal CGM ($p < 0.05$). Among the most frequent drawbacks related to the use of personal CGM, children and their parents mentioned: discomfort from the sensor (62.19 %), the need for calibration, i.e. measuring the glucose level using a portable glucometer (58.61 %), stigmatization of the child who wears the sensor by the surrounding society (47.83 %). **Conclusions.** In our opinion, the use of personal CGM is appropriate and can be recommended for patients with a newly diagnosed T1DM and with a history of the disease in order to optimize therapy, improve the patient's awareness of disease control, and increase compliance both in terms of communication with the doctor and general treatment.

Keywords: glucose; monitoring; diabetes mellitus; adolescents

УДК 616.995.1-07-08

Бездітко Н.В., Міщенко О.Я., Матяшова Н.О.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету,
м. Харків, Україна

Альбендазол: крізь матрицю теорії до реального препарату

Резюме. Глистяні інвазії досить поширені серед населення земної кулі. Найбільш поширеними гельмінтозами в Україні зазвичай були ентеробіоз — близько 75 %, аскаридоз — близько 21 %, трихоцефаліоз — близько 3 %. Метою антигельмінтної терапії є ерадикація паразита (дегельмінтизація) та ліквідація клінічних проявів інвазії і наслідків хронічної інтоксикації. Десять років альбендазол входить до переліку життєво необхідних препаратів ВООЗ як ефективний і безпечний антигельмінтний засіб для профілактики і лікування широкого кола гельмінтозів. Результати останніх кокранівських оглядів переконливо свідчать про високу ефективність альбендазолу при найбільш поширених гельмінтозах. Висока ефективність досягається завдяки широкому спектру дії альбендазолу, подвійному механізму та особливостям фармакокінетики. Він впливає на гельмінти в різних стадіях розвитку та на яйця гельмінтів, має можливість знищувати гельмінтів, що знаходяться як у просвіті кишечника, так і во внутрішніх органах організму хазяїна.

Ключові слова: глистяні інвазії; альбендазол; ефективність; безпека; аскаридоз; гельмінти

*Факти, об'єктивні факти —
ось єдиний шлях до істини.*

Агата Крісті

Глистяні інвазії досить поширені серед населення земної кулі [1]. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кишковими паразитами інфіковано чверть населення Землі (1,4 млрд осіб), а гельмінтози у дітей становлять близько 12 % глобального тягара хвороб [2]. Паразитарні захворювання поширені не лише в країнах Африки та Азії. В Європі гельмінтозами уражений кожен третій мешканець [3, 4].

Офіційної статистики щодо поширеності гельмінтозів в Україні на сьогодні немає. За даними літератури, у попередні роки в Україні щорічно реєструвалося 300–400 тис. хворих, з яких 80 % були діти. Найбільш поширеними гельмінтозами в Україні зазвичай були ентеробіоз — близько 75 %, аскаридоз — близько 21 %, трихоцефаліоз — близько 3 %. Крім зазначених, щорічно в нашій країні реєструвалися захворювання, спричинені іншими 25–30 видами гельмінтів [5, 6]. Цілком очевидно, що соціальні потрясіння, перемі-

щення великих груп населення, погіршення екологічної обстановки, санітарно-гігієнічних умов життя населення України з початку 2022 р. сприяють підвищенню поширеності глистяних інвазій.

Характерною клінічною особливістю гельмінтозів є відсутність специфічних симптомів. Прояви глистяної інвазії незалежно від виду гельмінта і тяжкості патологічного процесу можуть бути повністю відсутні, мати незначну вираженість або бути подібні до ознак різної органної патології іншого генезу. Найбільш поширені симптоми порушень центральної та вегетативної нервової системи: головний біль, запаморочення, порушення сну, загальна слабкість, підвищена дратівливість, розсіяність, зниження розумової та фізичної працездатності, зміна дермографізму, підвищене слиновиділення, нічне нетримання сечі, диспептичні розлади [7]. Гельмінтози також можуть викликати різноманітні прояви алергії, лімфаденопатії, міалгії, залізодефіцитну анемію, закупорку жовчних проток та проток підшлункової залози, вогнища ураження в печінці та підшлунковій залозі, кишечкову непрохідність, перфорацію кишечника та ін. У дітей вони можуть бути

причиною підвищеної частоти вірусних захворювань на фоні зниженого імунітету, затримки росту та фізичного розвитку [8–10].

Тривале паразитування в організмі хворого супроводжується порушеннями в імунній системі, підвищенням ризику розвитку та тяжкості перебігу неінфекційних хвороб, таких як серцево-судинні захворювання, хронічні респіраторні захворювання, цукровий діабет, неврологічні та онкологічні хвороби. Вплив гельмінтозів на розвиток неінфекційних захворювань, ймовірно, пов'язаний зі специфічними для гельмінтів факторами, що включають механічні пошкодження та хронічну інтоксикацію в поєднанні з патологічними імунними реакціями організму хазяїна. Велике значення також надається впливу паразитів на енергозабезпечення метаболічних процесів хазяїна. Усі ці фактори сприяють розвитку та підтримці тривалого запального процесу, що підвищує ризик появи та прогресування неінфекційних захворювань [11–13]. Масивна загибель та подальший розпад паразитів унаслідок специфічного етіотропного лікування може спричинити посилення інтоксикації та сенсibilізації організму внаслідок всмоктування продуктів розпаду гельмінтів у кров.

Крім суто медичних, проблема гельмінтозів має економічні аспекти. Так, витрати, пов'язані тільки з ехінококозом, оцінюються в 3 млрд доларів США на рік, а економічні збитки, яких завдають цистицеркози, становлять у різних країнах від 34 до 215 млн доларів США [14–16].

Усе вищенаведене обґрунтовує актуальність проблеми гельмінтозів для сучасної медицини.

Метою антигельмінтної терапії є ерадикація паразита (дегельмінтизація) та ліквідація клінічних проявів інвазії і наслідків хронічної інтоксикації. Для етіотропної терапії на фармацевтичному ринку представлена достатня кількість антигельмінтних препаратів. Морфологічні та фізіологічні відмінності таксонів гельмінтів пояснюють різницю їх чутливості до різних препаратів. Тож залежно від різновиду гельмінтів, на які переважно спрямована дія, їх поділяють на засоби, що застосовують при трематодозах (празиквантел, оксамніквін, метри-

фонат, бітінол, ніридазол); нематодозах (мебендазол, левамизол, пірантелу памоат, піперазин, івермектин); цестодозах (празиквантел, альбендазол, мебендазол). За механізмом дії антигельмінтні препарати поділяють на засоби, що порушують функцію нервово-м'язової системи у круглих черв'яків (пірантел, празиквантел, піперазин, ніклозамід, івермектин), та засоби, що діють переважно на енергетичні процеси гельмінтів (альбендазол, мебендазол). Існує також класифікація з хімічної будови: похідні бензімідазолу (альбендазол, левамизол, мебендазол, тіабендазол, триклабендазол); похідні піримідину (пірантелу памоат), похідні піперазину (діетилкарбамазин), похідні саліциламідів (ніклозамід), похідні ізохіноліну (празиквантел), напівсинтетичний макроциклічний лактон (івермектин). На жаль, так само як до антибактеріальних препаратів, у всьому світі зростає резистентність до антигельмінтних засобів, і лише невелика кількість з них продовжує залишатися ефективною.

Відповідно до реалій сьогодення ідеальний антигельмінтний препарат повинен мати такі властивості: широкий спектр дії; можливість впливати на гельмінтів на різних стадіях розвитку та/або за різної локалізації (кишкової та позакишкової); широкий терапевтичний індекс (великий діапазон доз від мінімально ефективної до токсичної); висока ефективність при пероральному прийомі та використанні коротких курсів терапії; поєднання високої безпеки для пацієнта з найвищою токсичністю для гельмінтів; сумісність з іншими лікарськими препаратами. Бажаними властивостями також є наявність різних лікарських форм, зручність дозування і простота використання.

Альбендазол — антигельмінтний препарат широкого спектра дії. З позицій зазначених вище бажаних властивостей розглянемо його детальніше. Альбендазол був уперше синтезований у 1972 році в SmithKline Animal Health Laboratories, а в 1982 році схвалений для застосування як антигельмінтний засіб у людей. Такий тривалий термін перебування на фармацевтичному ринку, стабільне збереження світового лідерства за кількістю проданих упаковок вже само по собі свідчить про переваги альбендазолу перед іншими антигель-

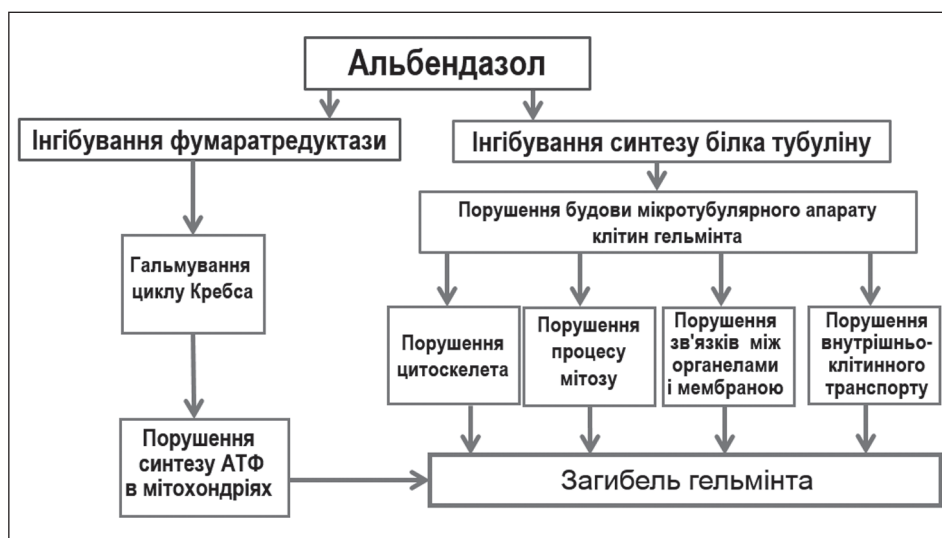


Рисунок 1. Механізм дії альбендазолу (Вормілу)

мінтними засобами [17, 18]. Це лідерство ґрунтується на об'єктивних наукових фактах щодо ефективності та безпеки використання альбендазолу для лікування та профілактики поширених гельмінтозів.

Механізм дії є основою щодо властивостей будь-якого лікарського засобу. Альбендазол впливає на процеси життєдіяльності паразитів одночасно за двома напрямками (рис. 1). Перший — вплив на процеси енергозабезпечення життєдіяльності гельмінта шляхом пригнічення метаболіч-

них ферментів малатдегідрогенази і фумаратредуктази (основного ферменту в циклі Кребса паразита), гальмування синтезу АТФ у мітохондріях, порушення процесів синтезу та засвоєння глюкози, виснаження запасів глікогену. Унаслідок порушення процесів енергозабезпечення паразит знерухомлюється і врешті-решт гине. Другий дієвий шлях антигельмінтної дії альбендазолу — зміна структури білка β -тубуліну через хімічний зв'язок з колхіцинчутливою ділянкою цього білка [19]. Зміна структури β -тубуліну порушує його полімеризацію та складання в мікротрубочки (рис. 2). Ці білкові внутрішньоклітинні структури виконують декілька вкрай важливих для функціонування клітини функцій, а саме: як основний компонент цитоскелета підтримують форму клітини та забезпечують належне розташування органел; забезпечують утворення веретеноподібних волокон, необхідних для процесу мітозу та поділу клітини; відповідають за транспортування глюкози всередину клітини; забезпечують внутрішньоклітинний транспорт біологічно важливих білків; сприяють виведенню з клітини спеціальних везикул — секретом, що містять біологічно активні речовини, які здатні змінювати імунну відповідь організму хазяїна. Останнім часом саме цим змінам у системі імунного захисту надається важливе значення щодо стосунків паразита та його хазяїна [13]. Крім цього, альбендазол здатен справляти помітний вплив на продукцію запальних цитокінів і таким чином зменшувати запальну реакцію у відповідь на порушення клітин слизової кишечника хазяїна [20]. Порушення процесу мітозу і поділу клітин блокує утворення та розвиток яєць глистів, із уже існуючих яєць паразити не виплуплюються, тому альбендазол також має овідцидну дію.

Білок тубулін та мікротрубочки, які утворюються в результаті його полімеризації, — обов'язковий компонент всіх еукаріотичних клітин, саме тому альбендазол здатний справляти антигельмінтну дію на дуже широкий спектр паразитів. Модифікація структури білка β -тубуліну через виникнення певних мутацій у паразитарних організмів вважається основним механізмом резистентності до альбендазолу [21, 22]. Важливо відзначити, що альбендазол набагато краще зв'язується з β -тубуліном паразитів, ніж ссавців, що є підґрунтям для його безпечного використання у людини.

Фармакокінетика альбендазолу поряд з універсальним механізмом дії обґрунтовує його високу ефективність як при кишкових, так і при позакишкових формах гельмінтозів.

Альбендазол являє собою метиловий ефір бензімідазолу карбамінової кислоти. Він малорозчинний у воді та погано всмоктується у кишечнику (< 5 %). Всмоктування відбувається швидко, максимальний рівень у крові досягається протягом 2–3 годин. Всмоктування значною мірою залежить від

pH шлунка. Оскільки у різних людей pH шлунка натщесерце неоднаковий, рівень всмоктування альбендазолу натщесерце має індивідуальні відмінності. Їжа стимулює секрецію шлункового соку, знижує pH, підвищує розчинність альбендазолу і, отже, його всмоктування. Особливо істотно впливає на всмоктування вживання жирної їжі. Оскільки альбендазол набагато краще розчиняється у ліпідах, за таких умов він набагато легше долає природний ліпідний бар'єр, створений слизовою поверхнею шлунково-кишкового тракту. Так, сніданок з високим вмістом жирів збільшує в загальному кровотоці максимальну концентрацію альбендазолу та його активного метаболіту сульфоксиду альбендазолу вдвічі порівняно із сніданком з низьким вмістом жиру [23]. Ці особливості обов'язково слід враховувати при терапії гельмінтозів. Для боротьби з кишковими формами паразитів альбендазол приймають натщесерце, щоб він залишався в кишечнику. Навпаки, при тканинних формах паразитозів збільшення абсорбції при вживанні жирної їжі дозволяє підвищити ефективність впливу на гельмінтів.

Після всмоктування альбендазол швидко метаболізується у печінці. Більша його частина окиснюється до сульфоксиду альбендазолу за допомогою оксидаз системи цитохрому P450 (CYP) і флавіновмісної монооксигенази (ФМО). При окисненні за допомогою ФМО утворюється правообертальний ізомер сульфоксиду альбендазолу (енантіомер R(+)), окиснення цитохромами та ферментами в епітелії кишечника дає лівообертальний ізомер (енантіомер S(-)). Енантіомер R(+) має більшу фармакологічну активність, довше зберігається в кровотоці, виявляється у більш високих концентраціях в інфікованих тканинах хазяїна і суттєво більших концентраціях у тканинах паразитів. Співвідношення різних енантіомерів R(+) і S(-), що утворилися в окремих індивідуумів, певною мірою може впливати на індивідуальну ефективність препарату [24, 25]. Сульфоксид альбендазолу досягає системного кровотоку та діє як активний антигельмінтик. Він здатний долати гематоенцефалічний бар'єр і проникати в спинномозкову рідину, що важливо при лікуванні нейроцистицеркозу. Його період напіввиведення становить 8–12 годин, певна частка цього активного метаболіту виділяється із жовчю, що важливо для лікування внутрішньопечінкових паразитозів.

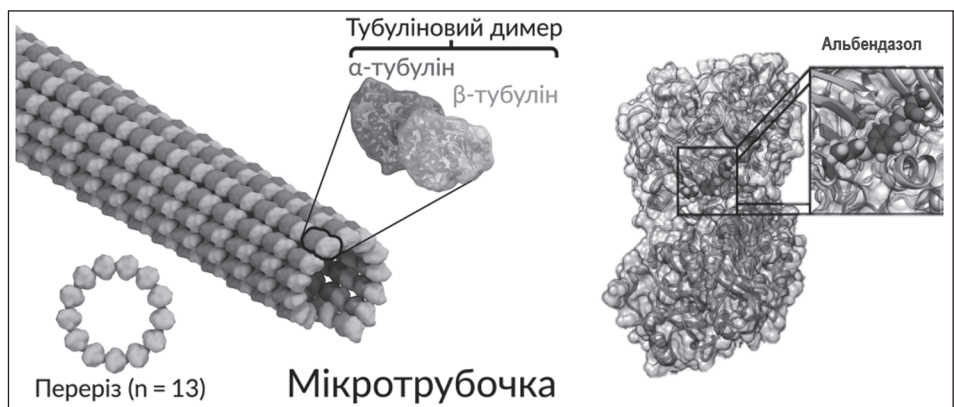


Рисунок 2. Інгібування альбендазолом синтезу білка тубуліну (адаптовано з Emery-Corbin S. et al., 2021)

цинкових гельмінтозів. Надалі за допомогою оксидаз цитохрому Р450 сульфоксид альбендазолу перетворюється на низку неактивних метаболітів і виводиться з організму. У людей метаболіти виділяються переважно із жовчю, лише невелика кількість виводиться із сечею (менше ніж 1 %) та фекаліями. Як і всі бензімідазоли, альбендазол не має залишкової дії і тому погано захищає від повторного зараження [24, 26].

Особливості фармакокінетики у дітей та підлітків, найбільш уражених гельмінтозами груп населення, досі ще остаточно не визначені [27, 28]. Встановлено незначні відмінності фармакокінетики альбендазолу у чоловіків та жінок. Дослідження останніх років продемонстрували, що значні зміни фармакокінетики відбуваються за наявності позакишкових форм гельмінтів, особливо ехінококозу [28]. Клінічне значення всіх встановлених особливостей ще слід вивчити. Водночас добре відомо, що фармакокінетика у людей та різних видів тварин суттєво відрізняється. У тварин значно частіше зустрічаються побічні ефекти терапії, швидко розвивається резистентність до альбендазолу, тому принципи його застосування у ветеринарії інші [29, 30].

Спектр дії альбендазолу достатньо широкий завдяки подвійному механізму дії та особливостям фармакокінетики. Він впливає на гельмінти в різних стадіях розвитку та на яйця гельмінтів, може знищувати гельмінтів, що знаходяться як у просвіті кишечника, так і во внутрішніх органах організму хазяїна. Дуже важливим фактом є те, що альбендазол виявляє високу активність щодо таких кишкових гельмінтів:

- нематоди (*Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichurus trichiura*, *Strongiloides stercoralis*, *Necator americanus*, *Cutaneous Larva Migrans*, *Ancylostoma duodenale*);

- цестоди (*Taenia solium*, *Hymenolepis nana*, *Taenia saginata*);

- трематоди (*Clonorchis sinensis* та *Opisthorhis viverrini*);

- найпростіші організми (*Giardia lamblia*).

Альбендазол також ефективний при тканинних гельмінтозах: *Echinococcus granulosus* — цистний ехінококоз і *Echinococcus multilocularis* — альвеолярний ехінококоз, також ефективний у терапії інвазії личинок *Strongiloides stercoralis*, *Necator americanus*, *T. solium* (нейроцистицеркоз) та *Gnathostoma spinigerum* (капіляріоз).

Альбендазол відіграє центральну роль у медикаментозній терапії кістозного ехінококозу — паразитарного захворювання, що виникає через личинкову стадію метастоди *Echinococcus granulosus* у печінці (80 %), легенях, нирках, селезінці, міокарді [31].

Доказова база ефективності на сьогодні є важливою характеристикою будь-якого лікарського препарату. Різноманітні аспекти клінічного використання альбендазолу вивчені в 135 рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) [32], проаналізовані у 46 метааналізах та 69 систематичних оглядах. Результати останніх кокранівських оглядів переконливо свідчать про високу ефективність альбендазолу при найбільш поширених гельмінтозах.

Так, за даними поєднаного аналізу 55 РКД, альбендазол продемонстрував найбільшу ефективність проти гельмінтів, що передаються через ґрунт. Рівень одужання при анкілостомозах, що викликані *Ascaris lumbricoides* (людська аскарида, або струнець), *Necator americanus* або *Ancylostoma duodenale*, дорівнював 79,5 %, з коефіцієнтом зменшення кількості яєць досягав 97,3 %. Хоча вплив альбендазолу на *Trichuris trichiura* (волосоглав) останніми роками трохи зменшився (42,1 %), він вищий, ніж вплив інших антигельмінтних засобів, та може бути суттєво кращим за умови подвійної терапії з додаванням івермектину [33, 34].

За результатами аналізу 30 РКД, у яких брали участь 6442 особи із 17 країн, одноразова доза альбендазолу виявилася настільки ж ефективною проти *Ascaris lumbricoides*, як і багаторазовий прийом препарату, призводячи до високих показників паразитологічного одужання (93,2 %) і значного зниження кількості яєць, що виділяються, — 96–100 % [35].

За результатами метааналізу 60 РКД, альбендазол виявляє достатню ефективність при глистяній інвазії паразитами групи *Giardia* (лямбліози), хоча й дещо поступається при цьому захворюванню тинідазолу [36].

Нейроцистицеркоз (цистицеркоз головного мозку) — паразитарне захворювання, що виникає при попаданні в шлунково-кишковий тракт людини яєць свинячого ціп'яка (солітера, *Taenia solium*), звідки через кровоносну систему личинки свинячого ціп'яка потрапляють у головний мозок, де вони трансформуються в інкапсульовані. Це найбільш поширене гельмінтне захворювання нервової системи, що є однією з найпоширеніших у світі причин набутієї епілепсії. На сьогодні тільки альбендазол у вигляді монотерапії і особливо у поєднанні з кортикостероїдами є єдиною схемою, яка значно знижує ризик повторних епілептичних нападів, прискорює розрішення цистицеркозної гранульоми [37, 38].

Ще один з гельмінтозів, що є серйозною проблемою для охорони здоров'я, — лімфатичний філяріоз (*Lymphatic filariasis*), відомий ще як слоновість. Це захворювання викликає підгрупа гельмінтів, що уражають лімфатичні судини та вузли, призводять до порушень у роботі лімфатичної системи, викликають аномальну гіпертрофію деяких частин тіла, спричиняючи біль і призводячи до тяжкої інвалідності. Недавні дослідження, які узагальнили в метааналізі, показали ефективність одноразового застосування альбендазолу в складі подвійної та тройної терапії при цьому тяжкому та соціально значимому захворюванні [39].

Опісторхоз та клонорхоз — паразитарні хвороби людини, які викликають гельмінти класу Trematoda. Ця паразитарна інвазія характеризується хронічним перебігом з переважним ураженням жовчних проток і міхура, підшлункової залози. Останній систематичний огляд 26 РКД переконливо свідчить, що використання альбендазолу при трематодозах має високу ефективність та залежно від схеми лікування може досягати 100 % [40].

Таким чином, багаторічний досвід клінічного застосування, дослідження попередніх років та новітні дані, що отримані з джерел високого рівня доказовос-

ті — систематичних оглядів та метааналізів, свідчать про високу ефективність альбендазолу при широкому колі глистяних інвазій (табл. 1).

Безпека альбендазолу не менш важлива характеристика його застосування, ніж ефективність. Вона аналізувалася в більшості наведених вище метааналізів і систематичних оглядів. Наведені в них дані підтверджують, що побічні ефекти альбендазолу представлені в основному несерйозними порушеннями здоров'я: діарея, біль у ділянці живота, у тому числі в епігастральній ділянці, тошнота, рвота, головний біль, головокружіння, реакції гіперчутливості (шкірна висипка, зуд), підвищення активності печінкових ферментів. Відомості про це відображено в інструкціях до препарату. Серйозні побічні реакції зустрічаються дуже рідко, в основному при тривалому прийомі альбендазолу у вигляді моно- або комбінованої антигельмінтної терапії [17, 41].

Безпека альбендазолу при вагітності становить особливий інтерес. В інструкції до препарату альбендазол є чіткої вказівки, що його прийому слід уникати в першому триместрі вагітності. Жінкам репродуктивного віку лікування альбендазолом слід розпочинати на 1-му тижні менструації або за негативного результату тесту на вагітність. Пацієнтку слід попередити про необхідність застосування ефективних методів контрацепції під час лікування альбендазолом та протягом 1 міс. після його закінчення.

Ці застереження ґрунтуються на відомостях про тератогенний ефект альбендазолу у тварин. Разом з тим в одному з досліджень показано, що прийом препарату у 124 жінок на ранніх термінах вагітності не спричиняв небезпечних наслідків [42]. У метааналізі чотирьох досліджень, які включали загалом 4265 учасників, показано відсутність відмінностей щодо кількох параметрів клінічних результатів серед вагітних, які отримували альбендазол у другому або третьому триместрі [43]. Ці висновки підтверджені у пізнішому систематичному огляді [44], який містив 6 досліджень за участю 7873 вагітних

жінок. Показано, що введення одноразової дози антигельмінтних засобів, зокрема альбендазолу, у другому триместрі вагітності може зменшити анемію у матері та поширеність глистів. Не виявлено жодних інших наслідків для організму матері або перебігу вагітності, включно з передчасними пологами, перинатальною смертністю, вагою дитини при народженні. Індійські національні посібники з дегельмінтизації під час вагітності рекомендують саме альбендазол (400 мг) як препарат для дегельмінтизації вагітних жінок. При цьому дегельмінтизацію слід проводити після першого триместру вагітності (бажано під час другого триместру) [45]. З огляду на доведену високу безпеку монотерапії альбендазолом ВООЗ схвалила його використання під час другого триместру вагітності в ендемічних районах. Також вважається можливим застосування альбендазолу при грудному вигодовуванні. Показано, що після перорального прийому в дозі 400 мг концентрація альбендазолу та його метаболіту альбендазолу сульфоксиду в грудному молоці настільки низька, що навряд чи буде шкідливою для дитини, яка перебуває на грудному вигодовуванні.

У цілому при аналізі вищевикладеного стає зрозумілим, чому вже десять років альбендазол входить до переліку життєво необхідних препаратів ВООЗ як ефективний і безпечний антигельмінтний засіб для профілактики і лікування широкого кола гельмінтозів [18].

На українському фармацевтичному ринку представлено кілька препаратів альбендазолу, серед яких лідером із споживання є Ворміл (Vormil) виробництва Mili Healthcare. Цей лікарський препарат відповідає всім критеріям ефективності та безпеки для застосування з метою профілактики та лікування гельмінтозів: широкий спектр дії (впливає на нематоди, цистоди, трематоди, протозої); активний щодо кишкових та тканинних паразитів, включно з цистним та альвеолярним ехінококозом; знищує гельмінтів на різних стадіях розвитку та їх цисти; ефективність та безпека лікування підтверджені двадцятирічним досвідом клі-

Таблиця 1. Ефективність застосування альбендазолу для лікування кишкових гельмінтозів (нематодозів і цестодозів) (Chai J. et al., 2021 [31])

Захворювання	Режим	Ефект лікування (%)	Знищення яєць (%)
Ascariasis	400 мг однократно	81,8–100,0	87,0–100,0
	200 мг однократно	92,3	98,3
Hookworm infections	400 мг однократно	72,0–96,0	64,0–100,0
Trichuriasis	400 мг однократно	27,2–81,0	0–99,0
	400 мг/день, 3 дні	53,0	81,0–100,0
Strongyloidiasis	400 мг однократно	69,0	NA
	400 мг 2 р/день, 3 дні	62,0–100,0	NA
Enterobiasis	400 мг однократно	98,1–100,0	NA
	100–400 мг однократно	90,0–100,0	NA
Taeniasis	400 мг/день, 3 дні	75,7–100,0	NA
	400 мг 2 р/день, 3 дні	70,0–95,0	NA
Hymenolepiasis	400 мг/день, 3 дні	28,5–100,0	NA
	400 мг 2 р/день, 2 дні	66,7	NA

Примітка: NA — не застосовується.

нічного застосування; наявність різних лікарських форм (жувальні таблетки по 400 мг № 1; № 3; оральна суспензія (200 мг/5 мл — фл. 10 мл) забезпечує зручність дозування та комплаєнтність при різних гельмінтозах. Наявність різних лікарських форм дозволяє використовувати Ворміл не лише у дорослих, але й у дітей. Ворміл можна застосовувати у дітей віком від 1 року — суспензія і з 2 років — жувальні таблетки. За рекомендаціями ВООЗ, при наявності факторів ризику доцільно проводити профілактику двічі на рік — 3-денний курс по 1 таблетці на добу.

Слід пам'ятати, що ефективність лікування та профілактики гельмінтозів залежить не лише від лікарського препарату, але й від проведення належних профілактичних заходів, які містять дотримання санітарно-гігієнічних норм у побуті, достатню кулінарну обробку продуктів харчування, регулярну дегельмінтизацію домашніх тварин.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- Montresor A., Mupfasoni D., Mikhailov A., Mwinzi P., Lucianez A., Jamsheed M., et al. The global progress of soil-transmitted helminthiasis control in 2020 and World Health Organization targets for 2030. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2020 Aug 10. 14(8). e0008505. doi: 10.1371/journal.pntd.0008505. PMID: 32776942; PMCID: PMC7446869.
- Ayele A., Tegegne Y., Derso A., Eshetu T., Zeleke A.J. Prevalence and Associated Factors of Intestinal Helminths Among Kindergarten Children in Gondar Town, Northwest Ethiopia. *Pediatric Health Med. Ther.* 2021 Feb 5. 12. 35-41. doi: 10.2147/PHMT.S290265. PMID: 33574727; PMCID: PMC7873616.
- Vola A., Mariconti M., Lissandrin R., Cuzzocrea F., Bortolotto C., Sammarchi L., et al. Prospective collection of clinical data on cystic echinococcosis: experience with the European Registry of Cystic Echinococcosis in Pavia, Italy. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2022 Feb 1. 116(2). 157-162. doi: 10.1093/trstmh/tra097. PMID: 34323274.
- Abdeltawabi M.S., Seddik N.E., Salem H.K. World Wide Epidemiology of Helminths Infection. In (Ed.): *Human Helminthiasis*. 2017. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/67273>.
- Крамарев С.А. Гельминтозы у детей: ваши вопросы эксперту. *Здоров'я України. Тематич. номер «Педіатрія»*. 2016, грудень. № 4 (39). <https://health-ua.com/category/psychiatry>.
- Бодня Е.И. Комплексный подход к лечению гельминтозов. *Здоровье ребенка*. 2017. Т. 12. № 1. http://mili.ua/images/files/vormil_bodnya_komplek_podhod.pdf.
- Else K.J., Keiser J., Holland C.V., Grencis R.K., Sattelle D.B., Fujiwara R.T., et al. Whipworm and roundworm infections. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2020 May 28. 6(1). 44. doi: 10.1038/s41572-020-0171-3. PMID: 32467581.
- Docu Axelerad A., Stroe A.Z., Gogu A.E., Pusztai A., Jianu D.C., Daniel D., Docu Axelerad D. Clinical spectrum of symptoms in cerebral Toxocariasis (Review). *Exp. Ther. Med.* 2021 May. 21(5). 521. doi: 10.3892/etm.2021.9953. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33815594; PMCID: PMC8014984.
- Fauziah N., Aviani J.K., Agrianfanny Y.N., Fatimah S.N. Intestinal Parasitic Infection and Nutritional Status in Children under Five Years Old: A Systematic Review. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2022 Nov 12. 7(11). 371. doi: 10.3390/tropicalmed7110371. PMID: 36422922; PMCID: PMC9697828.
- Bharti B., Bharti S., Khurana S. Worm Infestation: Diagnosis, Treatment and Prevention. *Indian J. Pediatr.* 2018 Nov. 85(11). 1017-1024. doi: 10.1007/s12098-017-2505-z. Epub 2017 Nov 11. PMID: 29127616.
- Wu Y., Duffey M., Alex S.E., Suarez-Reyes C., Clark E.H., Weatherhead J.E. The role of helminths in the development of non-communicable diseases. *Front Immunol.* 2022 Aug 31. 13. 941977. doi: 10.3389/fimmu.2022.941977. PMID: 36119098; PMCID: PMC9473640.
- Gildner T.E., Cepon-Robins T.J., Urlacher S.S. Cumulative host energetic costs of soil-transmitted helminth infection. *Trends Parasitol.* 2022 Aug. 38(8). 629-641. doi: 10.1016/j.pt.2022.04.007. Epub 2022 May 19. PMID: 35599133.
- Sorci G., Cornet S., Faivre B. Immune evasion, immunopathology and the regulation of the immune system. *Pathogens*. 2013 Feb 13. 2(1). 71-91. doi: 10.3390/pathogens2010071. PMID: 25436882; PMCID: PMC4235712.
- Borhani M., Fathi S., Lahmar S., Ahmed H., Abdulhameed M.F., Fasihi Harandi M. Cystic echinococcosis in the Eastern Mediterranean region: Neglected and prevailing! *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2020 May 7. 14(5). e0008114. doi: 10.1371/journal.pntd.0008114. PMID: 32379760; PMCID: PMC7205190.
- Singh B.B., Khatkar M.S., Gill J.P., Dhand N.K. Estimation of the health and economic burden of neurocysticercosis in India. *Acta Trop.* 2017 Jan. 165. 161-169. doi: 10.1016/j.actatropica.2016.01.017. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26802489.
- Bhattarai R., Carabin H., Proaño J.V., Flores-Rivera J., Corona T., Flisser A., León-Maldonado L., Budke C.M. The monetary burden of cysticercosis in Mexico. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2019 Jul 10. 13(7). e0007501. doi: 10.1371/journal.pntd.0007501. PMID: 31291239; PMCID: PMC6645581.
- Sung-Tae Hong. Albendazole and Praziquantel. Review and Safety Monitoring in Korea. *Infect. Chemother.* 2018. 50(1). 1-10.
- World Health Organization model list of essential medicines: 22nd list (2021). Geneva: World Health Organization. [hdi:10665/345533](https://www.who.int/publications/m/item/22nd-list-2021). WHO/MHP/HPS/EML/2021.02.
- Malik K., Dua A. Albendazole. 2022 May 15. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan—. PMID: 31971723.
- Badripour A., Behzadi M., Hassanipour A., Azar P.R.S., Rahbar A., Abbaslou Z., et al. Albendazole ameliorates inflammatory response in a rat model of acute mesenteric ischemia reperfusion injury. *Biomed Pharmacother.* 2022 Sep. 153. 113320. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113320. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35752010.
- Dilks C.M., Koury E.J., Buchanan C.M., Andersen E.C. Newly identified parasitic nematode beta-tubulin alleles confer resistance to benzimidazoles. *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* 2021 Dec. 17. 168-175. doi: 10.1016/j.ijpddr.2021.09.006. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34637983; PMCID: PMC8503852.
- Tan T.K., Lim Y.A.L., Chua K.H., Chai H.C., Low V.L., Bathmanaban P., et al. Characterization of benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus*: integration of phenotypic, genotypic and proteomic approaches. *Parasitol. Res.* 2020 Sep. 119(9). 2851-2862. doi: 10.1007/s00436-020-06790-5. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32651637.
- Ochoa D., Saiz-Rodríguez M., González-Rojano E., Román M., Sánchez-Rojas S., Wojnicz A., et al. High-Fat Breakfast Increases Bioavailability of Albendazole Compared to Low-Fat Breakfast: Single-Dose Study in Healthy Subjects. *Front Pharmacol.* 2021 Apr 15. 12. 664465. doi: 10.3389/fphar.2021.664465. PMID: 33935787; PMCID: PMC8082448.
- Verrest L., Dorlo T.P.C. Lack of clinical pharmacokinetic studies to optimize the treatment of neglected tropical diseases: a systematic review. *Clin. Pharmacokinet.* 2017. 56. 583-606.
- Capece B.P., Virkel G.L., Lanusse C.E. (September 2009). Enantiomeric behaviour of albendazole and fenbendazole sulfoxides in domestic

animals: pharmacological implications. *Veterinary Journal*. 181 (3). 241-50. doi: 10.1016/j.tvjl.2008.11.010. PMID 19124257.

26. Junquera P. Albendazole toxicity, poisoning, intoxication, overdose, antidote: safety summary for veterinary use on dogs, cats, cattle, sheep, goats, swine and poultry. *Parasitipedia*. Archived from the original on August 8, 2017. Retrieved July 24, 2017.

27. Schulz J.D., Neodo A., Coulbaly J.T., Keiser J. Pharmacokinetics of Albendazole, Albendazole Sulfoxide, and Albendazole Sulfone Determined from Plasma, Blood, Dried-Blood Spots, and Mitra Samples of Hookworm-Infected Adolescents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019 Mar 27. 63(4). e02489-18. doi: 10.1128/AAC.02489-18. PMID: 30745388; PMCID: PMC6437472.

28. Whittaker C., Chesnais C.B., Pion S.D.S., Kamgno J., Walker M., Basáñez M.G., Boussinesq M. Factors associated with variation in single-dose albendazole pharmacokinetics: A systematic review and modelling analysis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2022 Oct 28. 16(10). e0010497. doi: 10.1371/journal.pntd.0010497. PMID: 36306320; PMCID: PMC9662735.

29. Oliveira C.C., Costa D.F.L., Limeira C.H., Nogueira D.B., Nascimento B.H.R., Vaz A.F.M. Anthelmintic intoxication in goats and sheep: A systematic review. *Res. Vet. Sci.* 2022 Dec 20. 152. 657-662. doi: 10.1016/j.rvsc.2022.09.038. Epub 2022 Oct 5. PMID: 36219891.

30. Myers M.J., Howard K.D., Kawalek J.C. Pharmacokinetic comparison of six anthelmintics in sheep, goats, and cattle. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2021 Jan. 44(1). 58-67. doi: 10.1111/jvp.12897. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32740952.

31. Chai J.Y., Jung B.K., Hong S.J. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents: an Update. *Korean J. Parasitol.* 2021 Jun. 59(3). 189-225. doi: 10.3347/kjp.2021.59.3.189. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34218593; PMCID: PMC8255490.

32. Database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.

33. Moser W., Schindler C., Keiser J. Efficacy of recommended drugs against soil transmitted helminths: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2017 Sep 25. 358. j4307. doi: 10.1136/bmj.j4307. PMID: 28947636; PMCID: PMC5611648.

34. Clarke N.E., Doi S.A.R., Wangdi K., Chen Y., Clements A.C.A., Nery S.V. Efficacy of Anthelmintic Drugs and Drug Combinations Against Soil-transmitted Helminths: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2019 Jan 1. 68(1). 96-105. doi: 10.1093/cid/ciy423. PMID: 29788074.

35. Conterno L.O., Turchi M.D., Corrêa I., Monteiro de Barros Almeida R.A. Anthelmintic drugs for treating ascariasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020 Apr 14. 4(4). CD010599. doi: 10.1002/14651858.CD010599.pub2. PMID: 32289194; PMCID: PMC7156140.

36. Ordóñez-Mena J.M., McCarthy N.D., Fanshawe T.R. Comparative efficacy of drugs for treating giardiasis: a systematic update of

the literature and network meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018 Mar 1. 73(3). 596-606. doi: 10.1093/jac/dkx430. PMID: 29186570; PMCID: PMC5890742.

37. Zhao B.C., Jiang H.Y., Ma W.Y., Jin D.D., Li H.M., Lu H., et al. Albendazole and Corticosteroids for the Treatment of Solitary Cysticercus Granuloma: A Network Meta-analysis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016 Feb 5. 10(2). e0004418. doi: 10.1371/journal.pntd.0004418. PMID: 26849048; PMCID: PMC4744042.

38. Monk E.J.M., Abba K., Ranganathan L.N. Anthelmintics for people with neurocysticercosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021 Jun 1. 6(6). CD000215. doi: 10.1002/14651858.CD000215.pub5. PMID: 34060667; PMCID: PMC8167835.

39. Abuelazm M.T., Abdelazeem B., Badr H., Gamal M., Ashraf M., Abd-El salam S. Efficacy and safety of triple therapy versus dual therapy for lymphatic filariasis: A systematic review and meta-analysis. *Trop. Med. Int. Health.* 2022 Mar. 27(3). 226-235. doi: 10.1111/tmi.13727. Epub 2022 Feb 13. PMID: 35080325.

40. Qian M.B., Patel C., Palmeirim M.S., Wang X., Schindler C., Utzinger J., Zhou X.N., Keiser J. Efficacy of drugs against clonorchiasis and opisthorchiasis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Microbe.* 2022 Aug. 3(8). e616-e624. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00026-X. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35697047.

41. Haby M.M., Sosa Leon L.A., Luciañez A., Nicholls R.S., Reveiz L., Donadeu M. Systematic review of the effectiveness of selected drugs for preventive chemotherapy for *Taenia solium* taeniasis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2020 Jan 16. 14(1). e0007873. doi: 10.1371/journal.pntd.0007873. PMID: 31945055; PMCID: PMC6964831.

42. Choi J.S., Han J.Y., Ahn H.K., Ryu H.M., Koren G. Foetal outcomes after exposure to albendazole in early pregnancy. *J. Obstet. Gynecol.* 2017. 37. 1108-1111.

43. Salam R.A., Haider B.A., Humayun Q., Bhutta Z.A. Effect of administration of antihelmintics for soil-transmitted helminths during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. CD005547

44. Salam R.A., Das J.K., Bhutta Z.A. Effect of mass deworming with antihelmintics for soil-transmitted helminths during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021 May 17. 5(5). CD005547. doi: 10.1002/14651858.CD005547.pub4. PMID: 33998661; PMCID: PMC8127571.

45. National Guidelines for Deworming in Pregnancy. Maternal Health Division Ministry of Health and Family Welfare. Government of India. December 2014. Режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/282337646_National_Guidelines_for_Deworming_in_Pregnancy_India

Отримано/Received 01.10.2022

Рецензовано/Revised 14.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 21.10.2022 ■

N.V. Bezditko, O.Ya. Mishchenko, N.O. Matiasheva

Institute of Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Albendazole: through the matrix of theory to a real drug

Abstract. Worm infestations are quite common among world population. The most common helminthiasis in Ukraine were usually enterobiasis — about 75 %, ascariasis — about 21 %, trichuriasis — about 3 %. The goal of anthelmintic therapy is the eradication of the parasite (deworming) and the elimination of clinical manifestations of infestation and the consequences of chronic intoxication. For ten years, albendazole has been included in the World Health Organization list of essential drugs as an effective and safe anthelmintic agent for the prevention and treatment of a wide range of helminth infec-

tions. The results of the latest Cochrane reviews convincingly testify to the high effectiveness of albendazole in the most common helminth infections. High efficiency is achieved due to the wide spectrum of albendazole action, the dual mechanism and the peculiarities of pharmacokinetics. It affects helminths in various stages of development and helminth eggs, has the ability to destroy helminths located both in the intestinal lumen and in the internal organs of the host's body.

Keywords: worm infestations; albendazole; efficiency; security; ascariasis; helminths



Стоєва Т.В.¹, Джагіашвілі О.В.¹, Прохорова С.В.¹, Годлевська Т.Л.¹, Ларіонов О.П.²,
Стуканова С.Г.³

¹Одеський національний медичний університет МОЗ України, м. Одеса, Україна

²ДЗ «Український медичний центр реабілітації матері та дитини» МОЗ України, м. Одеса, Україна

³КНП «Дитячий консультативно-діагностичний центр ім. Б.Я. Резніка» ОМР, м. Одеса, Україна

Сучасні моделі харчової поведінки у дітей

Резюме. Актуальність. Проблеми харчування як ключовому фактору у впливі на стан здоров'я та розвиток дитини останніми роками приділяється все більше уваги. Порушення формування харчової поведінки можуть виявлятися вже у ранньому дитячому віці, починаючи із періоду новонародженості. **Мета:** вивчення сучасних моделей харчової поведінки у дітей з урахуванням вікового аспекту. **Матеріали та методи.** Методом анкетування обстежено 138 дітей віком від 6 місяців до 12 років. Обстеження було анонімним та передбачало використання оригінальної анкети для батьків, у яку увійшло 70 питань. **Результати.** Під час дослідження оцінено особливості харчової поведінки у дітей різного віку. У періоді новонародженості проаналізовано 5 основних типів харчової поведінки, які відрізнялися за характером смоктання, та простежений зв'язок із подальшим розвитком функціональних розладів травної системи. У дітей раннього віку встановлено 3 основні типи порушення харчової поведінки — режимні порушення, функціональні гастроінтестинальні розлади, раннє припинення грудного вигодовування. Особливості харчування у перші 1000 днів характеризувалися наявністю у третини дітей капризів, використанням розваг під час їжі, відмовою від їжі у належний час. У дітей старшого віку неабиякий вплив на становлення харчової поведінки справляли загальні характеристики раціону, родинні харчові пріоритети та звичаї, а також соціокультурний та освітній рівень сім'ї. **Висновки.** Виділення сучасних моделей харчування з урахуванням вікового аспекту та сукупності факторів, що впливають на становлення, розвиток та виникнення відхилень харчової поведінки, дозволяє своєчасно запобігти розвитку патологічних станів та визначати подальшу тактику лікаря у формуванні здорових харчових звичок.

Ключові слова: діти; харчування; харчова поведінка

Вступ

Останніми роками харчуванню приділяють усе більше уваги як вагомому фактору програмування стану здоров'я дитини. Якщо спочатку доволі критичними щодо харчування вважали лише перші місяці життя, то пізніше цей період «харчового програмування» здоров'я поступово розширили до 3 років, а надалі термін продовжував збільшуватися, і зараз він охоплює вік, коли дитина починає навчання у початковій школі. З огляду на сучасні уявлення щодо ролі епігенетичних закономірностей узагалі можна вважати, що харчування є важливим підґрунтям для збереження здоров'я,

працездатності і гармонії з навколишнім світом у всі вікові періоди [1, 2].

Сьогодні нутриціологія не тільки ставить питання стосовно дії харчових речовин на метаболічні процеси в організмі та стратегії раціонального харчування людини, але й акцентує увагу на феномені харчової поведінки (ХП), який визначає багатофакторний характер причинно-наслідкових зв'язків, охоплює економічні аспекти забезпеченості їжею (прибуток сім'ї, доступність продуктів), культуру та освіту, вікові харчові компетенції (розумові та фізичні здібності та навички, пов'язані з харчуванням) та зрілість відповідних систем

органів, соматичне здоров'я, фізичну активність і витрати енергії, сон, психоемоційне ставлення до прийому їжі (інтерес до харчування та його оцінка), емоційний контроль, усталені харчові пріоритети (у родині, у найближчому оточенні, у прикметах національної кухні — символи, традиції, звичаї) тощо [3–5].

З кожним днем розширюються погляди щодо впливу ХП на різні складові здоров'я. Так, активно досліджується її роль у нейрофізіологічних процесах дозрівання структур центральної нервової системи, формуванні кишкового мікробіому, виникненні ортодонтичної патології у дітей та дорослих, доведено взаємозв'язок із виникненням поведінкових порушень, зокрема розладів аутистичного спектра, які все частіше діагностуються у дітей [6–8].

На окрему увагу заслуговує проблема формування ХП за умов хронічного стресу, у військовий час та у період епідемій. За таких умов під впливом стресових факторів у дітей молодшого шкільного віку значно знижується апетит, з'являються скарги на абдомінальний біль, цефалгії. У підлітковому віці відзначається недовіра до оточуючого світу, виникає поведінка заперечення, бунтарське поведіння [9, 10]. Усе це, безумовно, дуже негативно впливає на формування харчових звичок у дітей та сприяє розвитку патологічних відхилень у ХП.

Актуальність вивчення ХП також обумовлена поширеністю функціональних розладів травлення у дітей раннього віку, пов'язаних не тільки з анатомо-фізіологічними особливостями органів шлунково-кишкового тракту, а й з наявністю різних моделей харчової поведінки дитини. У даному контексті, вже починаючи з періоду новонародженості, важно з'ясовувати значущість ХП для формування смакових звичок дітей і подальшого розвитку культури харчування, функціонального дозрівання системи травлення та становлення метаболічних процесів [11–13].

Отже, вивчення ХП із аналізом якості раціону та фактичних варіантів і комбінацій споживання їжі з урахуванням сімейних традицій, харчування в перші 1000 днів життя дитини — під час вагітності, у період грудного вигодовування та за умов активного розширення раціону може забезпечити більш глибоке розуміння взаємозв'язку харчових звичок та розвитку дитини, а також слугувати додатковим предиктором у прогнозуванні виникнення патологічних станів.

Мета: вивчення сучасних моделей харчової поведінки у дітей з урахуванням вікового аспекту.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 138 дітей (71 хлопчик та 67 дівчаток) віком від 6 місяців до 12 років. Середній вік обстежених дітей становив 6,7 року.

Обстеження було анонімним та передбачало опрацювання оригінальної анкети для батьків. В анкету увійшло 70 запитань, які були поділені на наступні категорії: вік дитини, її стать, анамнестичні дані (перебіг вагітності, пологи, годування та психофізичний розвиток дитини у перші 1000 днів життя, введення прикорму, особливості травлення на першому році життя);

філософія харчування в сім'ї; особливості харчової поведінки та харчових звичок у дитини; загальна характеристика раціону з урахуванням віку; відношення дитини до прийому їжі, рефлексія емоційного стану; наявність патології травної системи та перебіг функціональних гастроінтестинальних розладів.

Згідно з розробленою анкетною дизайном дослідження включав наступні етапи: вивчення факторів, що впливають на формування та становлення ХП, визначення різних моделей ХП з урахуванням вікового аспекту, характеристики раціону, соціокультурного та освітнього рівня сім'ї, встановлення відхилень ХП, що пов'язані із загальними дефектами виховання, психоемоційними факторами, соматичною патологією.

Аналіз отриманих даних виконано за допомогою стандартних методів медичної статистики та комп'ютерної програми Excel.

Результати та обговорення

Харчова поведінка формується під впливом численних факторів, які змінюються з віком та залежно від соціокультурного середовища, у якому росте та виховується дитина. Отже, діагностичний процес становлення ХП потребує пролонгованого аналізу, починаючи з внутрішньоутробного розвитку.

Як відомо, на формування харчової поведінки дитини суттєво впливає раціональне харчування матері у період вагітності та годування груддю. Перший смаковий досвід набувається вже внутрішньоутробно при заковтуванні плодом амніотичної рідини, смак якої залежить від харчування матері. На формування смаку впливає материнське молоко, його смакові якості. З грудним молоком відбувається не лише сприйняття смаків материнського харчування, а й ознайомлення організму дитини із різними харчовими антигенами та мікробіомною різноманітністю [14].

Харчова поведінка та пов'язані з нею поведінкові реакції після народження починають інтегруватися в цілісну систему та стають складноорганізованим процесом, який включає в себе цілу низку структур і функцій організму, починаючи від анатомо-фізіологічних ланок і закінчуючи вищими психічними [15, 16]. Під час прийому їжі у дитини загострюються різні органи чуття: нюховий, смаковий, тактильно-кінестетична система.

За даними анкетування з'ясовано, що на грудному вигодовуванні знаходились $87,7 \pm 2,8$ % немовлят, при цьому його тривалість до 3 місяців становила $15,2 \pm 3,1$ %, з наступним переходом на штучне вигодовування. До піврічного віку грудне вигодовування зберігалось у $19,6 \pm 3,4$ % дітей, а у $66,7 \pm 4,0$ % — до 12 місяців і довше. Важливо зазначити, що саме у період грудного вигодовування дитина набуває досвіду розпізнавання почуття голоду та насичення, розвиваючи регуляторні здібності [17], а взаємодія з матір'ю під час цього процесу сприяє формуванню прихильності та базової довіри немовляти до оточуючого світу. Крім смоктальних рухів, у немовляти в період годування змінюються різні вегетативні процеси (дихання, серцева діяльність, артеріальний тиск, моторика шлунка

тощо), а також спостерігається рухова активність та зміна внутрішнього гомеостазу [18].

На основі типу смоктання грудей, який був запропонований японськими дослідниками (Mizuno Katsumi, Fujimaki Koichiro, Sawada Madoka, 2004), визначають 5 основних моделей ХП у грудному періоді [19]. За власними даними, перший тип смоктання продемонстрували $25,4 \pm 3,7$ % обстежених дітей. Такий тип («баракуди») характеризувався швидким та енергійним захоплюванням грудей та активним негативним тиском на сосок протягом 10–20 хвилин. Другий тип смоктання («збуджені») становив $13,0 \pm 2,9$ %. Такі немовлята поперемінно захоплювали та втрачали сосок, швидко збуджувалися та засмучувалися. Третій тип («гурмани») становив найменшу кількість серед обстежених ($7,2 \pm 2,2$ %). Ці немовлята спочатку куштували трохи молока і навіть прицокували губами, перш ніж ухвалювали рішення про годування груддю. Їм подобалося не поспішати, вони почувалися краще, коли їм давали спочатку скуштувати молоко та декілька хвилин, щоб почати смоктати. Четвертий тип («повільні») становив $15,9 \pm 3,1$ %. Такий тип виділяли, коли немовля мало тенденцію лежати на спині і смоктати груди тільки тоді, коли до цього готове. У таких ситуаціях частині дітей ($22,7 \pm 3,6$ %) знадобилося догодування. П'ятий тип («неквапливі») становив переважну більшість серед обстежених дітей ($38,5 \pm 4,1$ %). Під час годування вони деякий час смокчуть, а потім роблять перерву. У більшості випадків немовлята з таким типом ХП негативно реагували на спробу активізувати процес смоктання.

Шляхом проведеного аналізу встановлено деякі особливості порушень ХП залежно від типу смоктання грудей.

Рання відмова від грудного вигодовування була більш притаманна «баракудам» ($48,6 \pm 8,4$ %) та «неквапливим» ($47,2 \pm 6,9$ %), крім того, при даних моделях ХП частіше спостерігалися порушення режиму харчування — $37,1 \pm 8,2$ % та $39,6 \pm 6,7$ % відповідно.

Важливо зазначити, що певні типи смоктання супроводжувалися ознаками функціональних розладів, які переважали у «збуджених» немовлят ($44,4 \pm 11,7$ %) та «баракуд» ($51,4 \pm 8,4$ %).

Найчастішими серед розладів виявлялися малюкові кольки — $65,2 \pm 4,1$ %, проте у більшості немовлят вони припинялися до 3–4 місяців без медикаментозної корекції ($75,6 \pm 3,7$ %), але частина малюків ($24,4 \pm 3,7$ %) отримувала препарати симетикону. Наступними за частотою були зригування, які виявлялися у $51,4 \pm 4,3$ % немовлят. У більшості дітей прояви регургітації зникали самостійно до 8–10 місяців без використання лікувальних сумішей та прокінетиків. У третини малюків реєструвалися кишкові розлади ($29,7 \pm 3,9$ %). Серед кишкових дисфункцій переважав запор, він був наявний у $20,3 \pm 3,4$ % немовлят. Функціональна діарея реєструвалася у $5,8 \pm 1,9$ % малюків, ще у частини дітей порушення дефекації мали змішаний характер із чергуванням запору та діареї ($3,6 \pm 1,6$ %).

Цікаво, що серед проаналізованих моделей ХП у грудному періоді «гурмани» та «повільні» мали міні-

мальний відсоток дітей із порушеннями режиму харчування та найбільшу тривалість грудного вигодовування.

Перші три роки життя займають особливе місце у формуванні харчової поведінки дитини, оскільки тісно пов'язані з її моторним, когнітивним та соціальним розвитком. У цей період важливим етапом становлення харчової поведінки є прикорм, який відіграє особливу роль у формуванні смаку, коли поступово, протягом першого року життя, у харчування дитини вводяться нові, адекватно підібрані продукти та страви, що мають свої смакові особливості, структуру, консистенцію та запахи [20–22].

За даними дослідження, строки ведення прикорму коливалися від 4- до 6-місячного віку. Раннє ведення прикорму відзначено у $18,8 \pm 3,3$ % дітей, з 5-місячного віку прикорм почали отримувати $28,3 \pm 3,8$ % дітей, і майже половина малюків — з 6 місяців ($51,4 \pm 4,3$ %). Як перший прикорм більшість батьків використовувала овочеve пюре — $90,6 \pm 2,5$ %, і тільки $9,4 \pm 2,5$ % дітей отримували молочну кашу. При цьому структура та консистенція прикорму була переважно пюреподібна ($79,0 \pm 3,5$ %), частина батьків надавала перевагу вживанню шматочків і так званому пальчиковому прикорму (finger food) ($21,0 \pm 3,5$ % малюків).

Окремо оцінено реакцію дитини на прийом їжі. Виявлено, що гарний апетит мають менше половини дітей ($45,7 \pm 4,2$ %), залишають їжу в тарілці $34,1 \pm 4,0$ %, повільно вживають їжу $31,9 \pm 3,9$ %, швидко насичуються $16,7 \pm 3,2$ %. За даними опитування, у цілому інтерес до їжі демонструють $53,6 \pm 4,2$ % дітей, при цьому частина дітей із нетерпінням чекає на час прийому їжі ($32,6 \pm 4,0$ %), а $26,8 \pm 3,8$ % малюків знайдуть місце для улюбленої їжі, навіть коли наситилися.

Крім того, вивчено особливості ставлення дитини до різноманітності раціону харчування. Так, майже половина дітей спочатку відмовляється від пробування нових страв ($47,8 \pm 4,3$ %), проте більше третини виявляє цікавість до невідомих страв та із задоволенням пробує нові продукти ($37,0 \pm 4,1$ %). Визначено, що загалом складно догодити з їжею $19,6 \pm 3,4$ % дітей, при цьому $18,1 \pm 3,3$ % споживають дуже обмежений спектр продуктів, а $15,9 \pm 3,1$ % дітей зовсім не вживають нові страви.

Вивчення особливостей ХП у дітей віком 1–3 роки показало, що майже у третини дітей ($30,4 \pm 3,9$ %) відзначалися капризи та використовувалися розваги під час їжі ($28,2 \pm 3,8$ %), частина дітей ($21,7 \pm 3,5$ %) відмовлялася від прийому їжі в належний час, а у $15,2 \pm 3,1$ % випадків спостерігалася відраза до деяких продуктів. При аналізі ХП з урахуванням типу смоктання грудей виявилось, що розваги за столом найбільш часто спостерігалися у «баракуд» ($31,4 \pm 3,9$ %), капризи за столом — у «збуджених» ($44,4 \pm 4,2$ %) і «повільних» ($36,4 \pm 4,1$ %), відмова від їжі — у «неквапливих» ($41,5 \pm 4,2$ %) та «гурманів» ($30,0 \pm 3,9$ %).

Оцінка організації харчування дитини включала визначення наступних параметрів: дотримання суворого режиму, що включає сніданок, другий сніданок, обід, полуденок, вечерю, — його обрали $56,5 \pm 4,2$ % опитуваних. Більш вільного графіка прийому їжі із наяв-

ністю перекусів дотримується $43,5 \pm 4,2$ % дітей. Також оцінено прийняття їжі дитиною за спільним столом, що становило більшість відповідей ($76,1 \pm 3,6$ %), або самотійно, окремо від дорослих ($23,9 \pm 3,6$ %). Крім того, встановлено, що більшість матерів привчають дитину використовувати столові прилади під час їжі ($79,0 \pm 3,6$ %), харчуватись зі своєї тарілки ($50,7 \pm 4,3$ %) та формують навички охайності — привчають дитину користуватися серветками ($97,1 \pm 1,4$ %).

За даними анкетування з'ясовано ставлення до пиття: більшість дітей вживає рідину із задоволенням ($60,9 \pm 4,2$ %) та може пити постійно упродовж дня, і тільки $13,8 \pm 2,9$ % часто відмовляються від пиття.

У становленні харчової поведінки дитини дуже важливою є емоційний компонент, який було проаналізовано детально. Встановлено, що перш за все знижують апетит негативні почуття — $39,9 \pm 4,2$ %, агресія, печаль та втомленість — $47,1 \pm 4,2$ %, і тільки $5,1 \pm 1,9$ % батьків відмітили як основну причину відмови від їжі будь-яку хворобу дитини. Навпаки, позитивні емоції сприяють збільшенню потреби у споживанні їжі та значно поліпшують апетит у $42,8 \pm 4,2$ % дітей. Проте доволі значна кількість матерів відмічає появу бажання їсти у дітей з метою скоротити час ($40,6 \pm 4,2$ %).

Невід'ємною складовою у формуванні правильної ХП є становлення туалетних навичок. Під час опитування встановлено, що більшість батьків ($45,7 \pm 4,2$ %) використовували підгузки до 18 місяців, третина ($30,4 \pm 3,9$ %) — до 3 років і майже чверть опитуваних ($23,9 \pm 3,6$ %) — не більше ніж 12 місяців. Привчати дитину до горшка до 12 місяців почали $13,0 \pm 2,9$ % батьків, більше половини з опитуваних ($54,3 \pm 4,2$ %) — до 1,5 року, третина батьків завершила цей процес до 3-річного віку. Важливо зазначити, що затяжне формування туалетних навичок підвищує ризик психогенних ускладнень — спотвореної туалетної поведінки, виникнення запорів та нетримання сечі. З цього випливає, що однією з педіатричних стратегій стосовно даної проблематики є своєчасне становлення навичок туалету та профілактика пов'язаних із цим процесом психосоматичних порушень.

Становлення ХП у ранньому віці тісно пов'язане з особливостями та традиціями харчування у сім'ї. Батьки істотно впливають на процес формування харчових звичок у дітей через власну ХП та ставлення до їжі [23–25]. За допомогою розробленої анкети було проаналізовано загальне ставлення до харчування в родині. За отриманими даними встановлено, що більшість респондентів ($63,8 \pm 4,1$ %) дотримуються стандартного харчування із загальноприйнятими традиціями у нашій країні. Проте третина опитуваних обрала концепцію здорового харчування ($34,1 \pm 4,0$ %), що включає збалансованість раціону, дотримання режиму, відсутність продуктів швидкого приготування, напівфабрикатів тощо. Крім того, частина батьків дотримується релігійних звичаїв, постів — $9,4 \pm 2,5$ %. Також у деяких родин відзначено наявність спеціальних дієт у зв'язку з певними захворюваннями у членів сім'ї: цукровий діабет ($6,5 \pm 2,1$ %), гастродуоденіт, виразкова хвороба ($13,0 \pm 2,9$ %), лактазна недостатність

($10,9 \pm 2,7$ %), алергічні захворювання ($19,6 \pm 3,4$ %), целиакія ($2,2 \pm 1,2$ %).

Для більш детального вивчення характеру та структури харчового раціону у сім'ї нами був вивчений спектр найбільш часто вживаних страв, який поданий таким чином: на першому місці опинилися м'ясні страви, їх обрали $81,2 \pm 3,3$ % опитуваних, на другому — круп'яні та овочеві ($60,1 \pm 4,2$ %, $63,0 \pm 4,1$ % відповідно). Свіжі фрукти щоденно включають у свій раціон $58,0 \pm 4,2$ % респондентів, яйця превалюють у харчуванні майже у половини опитуваних — $51,4 \pm 4,3$ %. Молочні та риби страви як основні у раціоні обрали $37,0 \pm 4,1$ % та $30,4 \pm 3,9$ % батьків. Серед напоїв перевагу надали очищеній та мінеральній воді — $79,0 \pm 3,5$ %, чаю — $50,7 \pm 4,3$ %. Молоко тваринного походження та фруктові соки превалюють у $39,9 \pm 4,2$ % та $35,5 \pm 4,1$ % респондентів відповідно.

У результаті проведеного дослідження були виявлені 3 основні групи порушення ХП у дітей раннього віку, що включили в себе режимні порушення, функціональні гастроінтестинальні розлади та раннє припинення грудного вигодовування (рис. 1).

Аналізуючи отримані дані, ми звернули увагу на деякі відмінності у формуванні ХП дітей залежно від освітньо-кваліфікаційного рівня батьків, зокрема медичної освіти (рис. 2).

Встановлено, що загальна частота розладів ХП у дітей із сімей медиків є дещо нижчою ($17,0 \pm 3,2$ %), ніж у родин без медичної освіти ($31,9 \pm 4,0$ %). Також важливо зазначити, що більшість батьків-медиків обрали класичний підхід у введенні прикорму, орієнтуючись на загальноприйняті стандарти раціо-

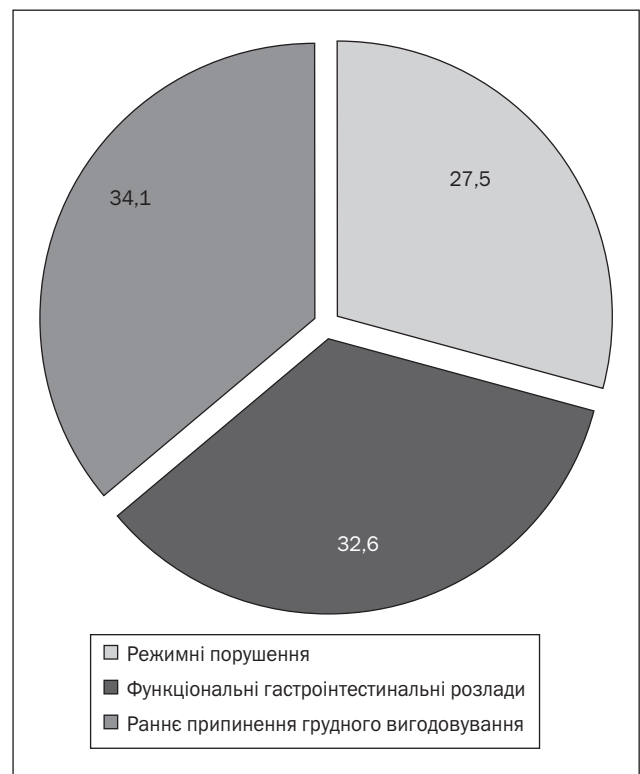


Рисунок 1. Найбільш значущі складові серед порушень харчової поведінки у дітей

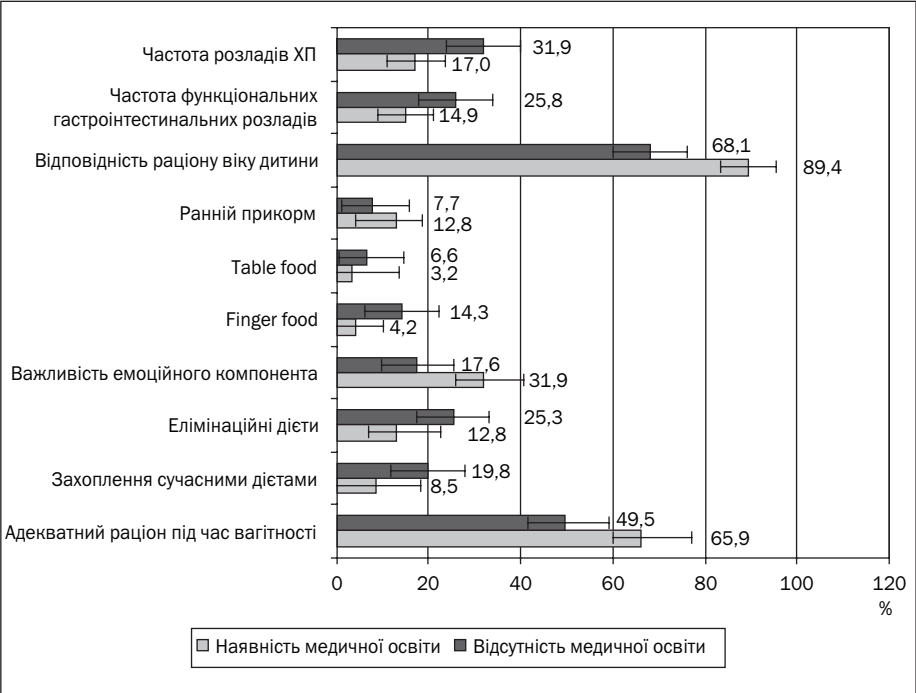


Рисунок 2. Роль соціокультурного та освітнього статусу сім'ї у формуванні харчової поведінки у дітей

нального харчування, та мало цікавляться новомодними розробками у прикормі. Крім того, частота функціональних порушень органів травлення у дітей із таких сімей виявилася нижчою, що можна пояснити можливістю батьків-медиків самостійно та своєчасно за допомогою дієтичної корекції усувати прояви функціональних розладів, не звертаючись за допомогою до інших спеціалістів.

Отримані результати дозволили розробити комплексний підхід для оцінки харчової поведінки в дитячому віці, що допоможе лікарю-педіатру при розробці профілактичних програм, спрямованих на формування здорових харчових установок та профілактику виникнення патологічних відхилень (рис. 3).

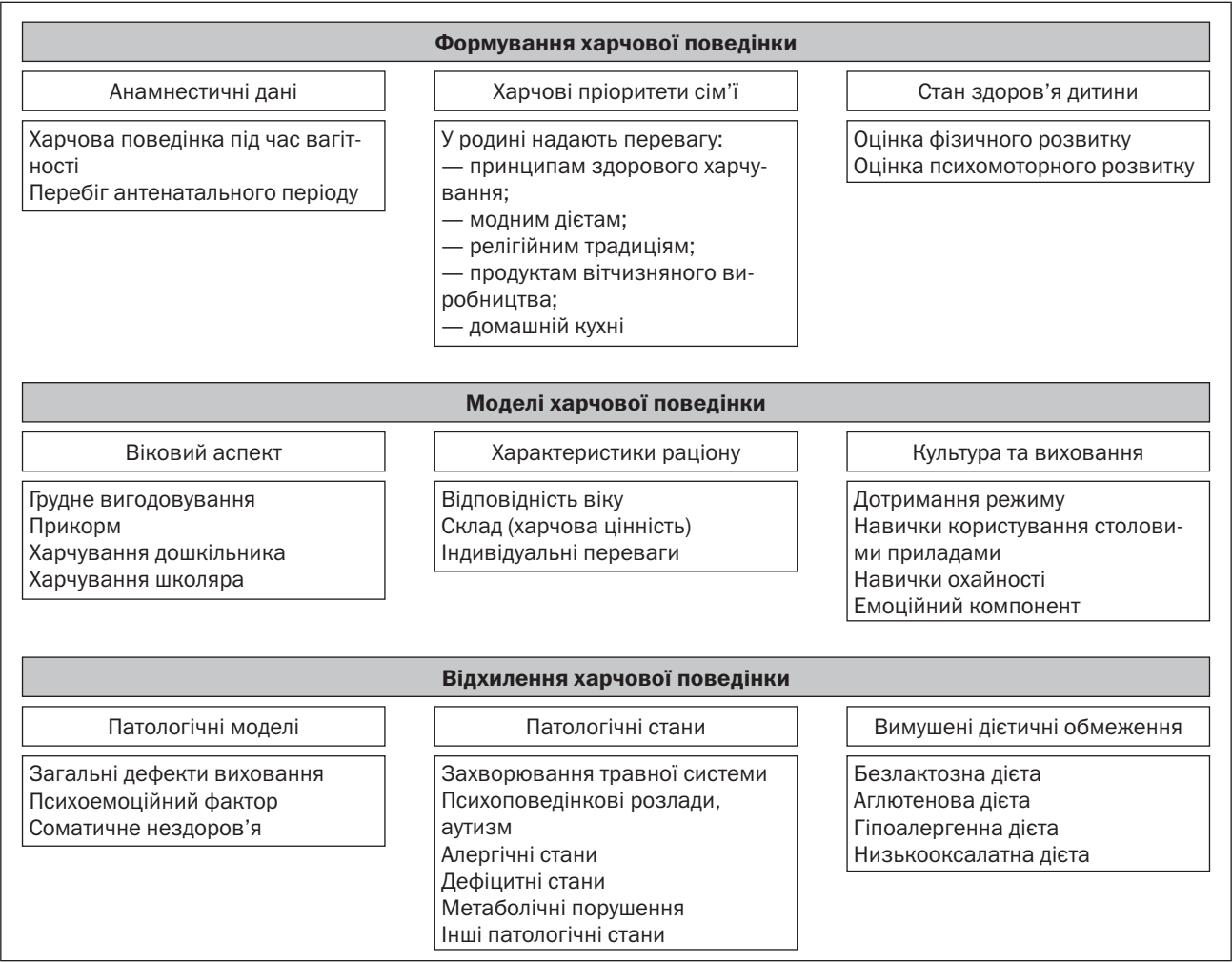


Рисунок 3. Комплексна схема оцінки харчової поведінки у дітей

Висновки

В сучасних умовах широкий асортимент харчового раціону, доступність різноманітних інформаційних матеріалів та медійних ресурсів щодо раціонального харчування, вільний вибір дієт потребує особливої уваги з боку лікаря-педіатра щодо формування правильної харчової поведінки в дитини. Виявлення вікових особливостей та відмінностей сучасних форм харчової поведінки у дітей різного віку та подальших її порушень має суттєву практичну значущість, оскільки дозволяє своєчасно запобігти розвитку патології органів травлення, дефіцитних станів, метаболічних синдромів та визначати подальшу тактику лікаря у формуванні правильних звичок здорового харчування.

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

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

Інформація про внесок кожного автора. *Смоєва Т.В.* — дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; *Джагіашвілі О.В., Прохорова С.В., Ларіонов О.П., Стуканова С.Г.* — збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка статті; *Годлевська Т.Л.* — статистична обробка отриманих даних.

Список літератури

1. Niankovskiy S.L., Yatsula M.S., Tytusa A.V. Osoblyvosti kharchovoi povedinky ta kharchuvannia shkoliariv u pochatkovii shkoli. *Zdorov'ia Ukrainy*. 2020. 2 (53). Tematychnyi nomer. 14–16. <https://health-ua.com/article/60215-osoblivost-harchovo-povednki-ta-harchuvannya-shkoliariv-u-pochatkovii-shkol>.
2. Haines J., Haycraft E., Lytle L., et al. Nurturing Children's Healthy Eating: Position statement. *Appetite*. 2019. 137. 124–133. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2019.02.007>.
3. Martinez-Avila W.D., Sanchez-Delgado G., Acosta F.M., et al. Eating Behavior, Physical Activity and Exercise Training: A Randomized Controlled Trial in Young Healthy Adults. *Nutrients*. 2020. 12. 3685. <https://doi.org/10.3390/nu12123685>.
4. Hughes S.O., Power T.G., O'Connor T.M., Fisher J.O., Micheli N.E., Papaioannou M.A. Maternal feeding style and child weight status among Hispanic families with low income levels: a longitudinal study of the direction of effects. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2021. 18 (1). 30. <https://doi.org/10.1186/s12966-021-01094-y>.
5. Kracht C.L., Sisson S.B., Guseman E.H., Hubbs-Tait L., Arnold S.H., Graef J., Knehans A. Family Eating Behavior and Child Eating Patterns Differences Between Children With and Without Siblings. *J. Nutr. Educ. Behav.* 2019. 51(10). 1188–1193. <https://doi.org/10.1016/j.jneb.2019.08.004>.
6. Stoeva T., Scherbak I., Bratkova L., Titkova O., Soboleva K., Krylov E., Scherbak I. Cerebral intestinal interaction in children with autism spectrum disorder. *Child's Health*. 2022. 17(1). 11–17. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.1.2022.1486>.
7. Dovey T.M., Kumari V., Blissett J., Mealtime Hostage Parent Science Gang. Eating behaviour, behavioural problems and sensory profiles of children with avoidant/restrictive food intake disorder (ARFID), autistic spectrum disorders or picky eating: Same or different? *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2019. 61. 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.06.008>.
8. Yap C.X., Henders A.K., Alvares G.A., et al. Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations. 2021. *Cell*. 184(24). 5916–5931.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.015>.
9. Thomas R., Siliquini R., Hillegers M.H., Jansen P.W. The association of adverse life events with children's emotional overeating and restrained eating in a population based cohort. *The International Journal of Eating Disorders*. 2020. 53(10). 1709–1718. <https://doi.org/10.1002/eat.23351>.
10. Frounfelker R.L., Islam N., Falcone J.A., et al. Living through war: Mental health of children and youth in conflict-affected areas. *International Review of the Red Cross*. 2019. 101, 481–506. <https://doi.org/10.1017/S181638312000017X>.
11. Di Chio T., Sokollik C., Peroni D.G., Hart L., Simonetti G., Righini-Grunder F., Borrelli O. Nutritional Aspects of Pediatric Gastrointestinal Diseases. *Nutrients*. 2021. 13(6). 2109. <https://doi.org/10.3390/nu13062109>.
12. Person H., Keefer L. Psychological comorbidity in gastrointestinal diseases: Update on the brain-gut-microbiome axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2021. 107. 110209. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110209>.
13. Baaleman D.F., Velasco-Benítez C.A., Méndez-Guzmán L.M., Benninga M.A., Saps M. Functional gastrointestinal disorders in children: agreement between Rome III and Rome IV diagnoses. *European Journal of Pediatrics*. 2021. 180(7). 2297–2303. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04013-2>.
14. Pietrobelli A., Agosti M., MeNu Group. Nutrition in the First 1000 Days: Ten Practices to Minimize Obesity Emerging from Published Science. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017. 14(12). 1491. <https://doi.org/10.3390/ijerph14121491>.
15. Löffler A., Luck T., Then F.S., et al. Effects of psychological eating behaviour domains on the association between socio-economic status and BMI. *Public Health Nutrition*. 2017. 20(15). 2706–2712. <https://doi.org/10.1017/S1368980017001653>.
16. Milano K., Chatoor I., Kerzner B. A Functional Approach to Feeding Difficulties in Children. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2019. 23. 21(10). 51. [doi:10.1007/s11894-019-0719-0](https://doi.org/10.1007/s11894-019-0719-0).
17. Glasper E.A. Promoting Optimum Nutrition During Infancy. *Comprehensive child and adolescent nursing*. 2019. 42(4). 241–245. [doi:10.1080/24694193.2019.1683381](https://doi.org/10.1080/24694193.2019.1683381).
18. Lau C. Development of Suck and Swallow Mechanisms in Infants. *Ann. Nutr. Metab.* 2015. 66(5). 7–14. [doi:10.1159/000381361](https://doi.org/10.1159/000381361).
19. Mizuno K., Fujimaki K., Sawada M. Sucking behavior at breast during the early newborn period affects later breast-feeding rate and duration of breast-feeding. *Pediatrics International*. 2004. 46. 15–20. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2004.01834.x>.
20. Lutter C.K., Grummer-Strawn L., Rogers L. Complementary feeding of infants and young children 6 to 23 months of age. *Nutrition Reviews*. 2021. 79(8). 825–846. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa143>.
21. Sandhi A., Lee G.T., Chipojola R., Huda M.H., Kuo S.Y. The relationship between perceived milk supply and exclusive breastfeeding during the first six months postpartum: a cross-sectional study. *Int. Breastfeed J.* 2020. 17. 15(1). 65. [doi:10.1186/s13006-020-00310-y](https://doi.org/10.1186/s13006-020-00310-y).
22. Omar O.M., Massoud M.N., Ibrahim A.G., Khalaf N.A. Effect of early feeding practices and eating behaviors on body composition in primary school children. *World J. Pediatr.* 2022. 18(9). 613–623. [doi:10.1007/s12519-022-00559-9](https://doi.org/10.1007/s12519-022-00559-9).

23. Lopez N.V., Schembre S., Belcher B.R., et al. Parenting styles, foodrelated parenting practices, and children's healthy eating: A mediation analysis to examine relationships between parenting and child diet. *Appetite*. 2018. 128. 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.06.021>.

24. Mahmood L., Flores-Barrantes P., Moreno L.A., Manios Y., Gonzalez-Gil E.M. The Influence of Parental Dietary Behaviors and Practices on Children's Eating Habits. *Nutrients*. 2021. 13. 1138.

25. Sorokman T.V., Lozyuk I.Ya. Eating behavior and nutrition characteristics of preschool children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2021. 5(117). 2934. doi: 10.15574/SP.2021.117.29.

Отримано/Received 08.09.2022

Рецензовано/Revised 20.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 30.09.2022 ■

Information about authors

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

Olga Dzhagiashvili, MD, PhD in Pediatrics, Assistant at the Department of Pediatrics 2, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: olga88vd@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2890-7010>

Svitlana Prokhorova, MD, PhD in Pediatrics, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Tamara Godlevska, MD, PhD in Pediatrics, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Oleksandr Larionov, State Institution "Ukrainian Medical Center for Rehabilitation of Mother and Child" Ministry of Health of Ukraine, Odesa, Ukraine

Svitlana Stukanova, Municipal Non-Commercial Enterprise "Children's Advisory and Diagnostic Center named after Academician B.Ya. Reznik" of the Odesa City Council, Odesa, Ukraine

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

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

Authors' contribution. Stoieva T.V. — design of the study, analysis of the data obtained; Dzhagiashvili O.V., Prokhorova S.V., Larionov O.P., Stukanova S.G. — collecting the material, analysis of the data obtained, preparing the article; Godlevska T.L. — statistical processing of the data obtained.

T.V. Stoieva¹, O.V. Dzhagiashvili¹, S.V. Prokhorova¹, T.L. Godlevska¹, O.P. Larionov², S.G. Stukanova³

¹Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, Ukraine

²State Institution "Ukrainian Medical Center for Rehabilitation of Mother and Child" of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, Ukraine

³Municipal Non-Commercial Enterprise "Children's Advisory and Diagnostic Center named after Academician B.Ya. Reznik" of the Odesa City Council, Odesa, Ukraine

Modern patterns of eating behavior in children

Abstract. Background. Nowadays, increasingly greater attention is paid to the problem of nutrition as a key factor in influencing a child's health and development. Eating disorders can be observed already in early childhood, from the newborn period. Purpose: to study the modern patterns of eating behavior in children taking into account the age aspect. **Material and methods.** One hundred and thirty-eight children aged 6 months to 12 years were examined. The examination was anonymous and involved the use of the original questionnaire for parents, which consisted of 70 questions. **Results.** During the study, the peculiarities of eating behavior in children of different age were evaluated. In the newborn period, 5 main types of eating behavior were analyzed, which differed by the breastfeeding act, and there was a connection with the further development of functional digestive disorders. In infants, 3 main groups of eating

disorders have been detected: regime disorders, functional gastrointestinal disorders, early termination of breastfeeding. Eating habits within the first 1,000 days were characterized by naughtiness in a third of children, the use of entertainment during meals, refusal to eat at the proper time. In older children, the general characteristics of the diet, family food habits and taste preferences, as well as the family's cultural and educational level had a considerable influence on the formation of eating behavior. **Conclusions.** The identification of modern nutritional patterns, taking into account the age aspect and the set of factors affecting the formation, development and occurrence of eating behavior deviations, allows timely preventing the development of pathological conditions and determining the further approaches to the formation of healthy eating habits.

Keywords: children; nutrition; eating behavior

ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) Відновлення репродуктивного здоров'я



Профілактика та лікування



запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить не менше 5 мг інфламафертину (регуляторних пептидів, отриманих із плацентарної тканини великої рогатої худоби); допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій, хінозол. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори. Код АТХ L03A X. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Лікарський засіб має імунотропну дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокинів, впливає на регуляторну активність субпопуляцій лімфоцитів. При аутоімунноагресивних захворюваннях або синдромах зменшує прояви імунізального запалення, збільшує кількість CD4+/25+ та CD8+/25+ клітин, особливо рівня IL-10 у сироватці крові. Препарат має значну протизапальну та розсмоктувальну дію, зменшує інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів у вогнищі запалення. Прискорює процеси епітелізації, регенерації, попереджає розвиток спайкового процесу. Зменшення явищ набряку та спайкування забезпечує попередження розвитку трубного безпліддя. За впливом на проліферативну та екскретивну фазу запалення суттєво перевищує екстракт плаценти. **Фармакокінетика.** Інфламафертин® – складний комплекс регуляторних пептидів, частина з яких присутня у вільному стані або у вигляді високомолекулярних білків-попередників в організмі людини та тварин, тому вивчення фармакокінетичних властивостей не є можливим. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Профілактика та лікування жіночого безпліддя, причиною якого є хронічне запальне захворювання (салпінгіт, оофорит, періоофорит, салпігоофорит, параметрит), а також вказаних патологічних станів, що виникають після абортів. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Жодної взаємодії не спостерігалося. **Особливості застосування.** Через потенційну можливість виникнення алергічних реакцій лікарський засіб слід з обережністю призначати особам, в анамнезі яких є відомості про схильність до алергії на тваринні білки. Бажане моніторне імунологічне спостереження при лікуванні аутоімунних захворювань. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат протипоказано застосовувати жінкам у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не виявлено впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводити внутрішньом'язово по 2 мл (1 ампула) через день. Усього на курс лікування – 10 ін'єкцій. При лікуванні аутоімунних системних захворювань рекомендовано після кожних 5 щоденних ін'єкцій робити 1–2 тижневі перерви. З інтервалом в 1 місяць можна повторити кілька курсів. **Діти.** Досвід застосування дітям відсутній, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Передозування.** Випадки передозування препарату не спостерігалися. **Побічні реакції.** Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігаються після 3–4-ї ін'єкції, є зміни в місці введення, включаючи гіперемію, набряк, свербіж, які пов'язують з ефектом препарату через розвиток протизапальних реакцій. У поодиноких випадках можливе підвищення температури до субфебрильної, а саме – 37–37,2 °C. Ці реакції не вимагають спеціального лікування, однак коли вони спричиняють занепокоєння, бажано припинити лікування на 3–5 днів, потім курс закінчити. Така перерва не впливає на результат лікування. Після припинення введення препарату усі побічні реакції минають самі по собі протягом 2–5 днів. В осіб із підвищеною пічутливістю можливі алергічні реакції. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від +2 °C до +8 °C у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Несумісність.** Несумісність не виявлена. Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 2 мл в ампулах № 10 у картонній коробці з полімерною чарунковою вкладкою. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

www.immunologs.com.ua

IGP
pharm



Варіанти одонуклеотидних поліморфізмів тимічного стромального лімфопоетину та орсомукоїд-1-подібного білка 3 як предиктори розвитку моно- або поліорганних клінічних фенотипів atopічних хвороб у дітей

Резюме. Актуальність. Атопічні хвороби (АХ), зокрема атопічний дерматит (АД), мають складне генетичне підґрунтя. Існують вірогідні свідчення асоціації поліморфізмів генів тимічного стромального лімфопоетину (rs_11466749 TSLP) і орсомукоїд-1-подібного білка 3 (rs_7216389 ORM DL3) з ризиком розвитку моно- і поліорганних фенотипів АХ у дітей. **Мета:** визначити асоціації між SNP rs_11466749 TSLP і rs_7216389 ORM DL3 і моноорганним фенотипом АД, визначити ризики його виникнення при різних варіантах даних SNP відносно поліорганних фенотипів АХ. **Матеріали та методи.** У дослідження були залучені 293 дитини основної і 105 дітей контрольної групи віком від 3 до 18 років. Пацієнти основної групи мали встановлені діагнози АД, алергічного риніту/ринокон'юнктивіту (АР/АРК) і бронхіальної астми (БА) як у моноорганних, так і в поліорганних фенотипах, а контрольної групи — не мали АХ і хворіли на патологію шлунково-кишкового тракту. Усім хворим був зроблений букальний зскрібок для генотипування за варіантами А/А, А/Г і Г/Г rs_11466749 TSLP, С/Т, С/С і Т/Т rs_7216389 ORM DL3 з використанням стандартних наборів методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з рестриктивною довжиною фрагмента поліморфізму (qPCR). Для досягнення цілей дослідження були використані критерії χ^2 Пірсона, точний критерій Фішера, коефіцієнт контингенції Бравайса — Пірсона (rb) і показник співвідношення шансів (СШ) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ). Рівень статистичної вірогідності був прийнятий за $p < 0,05$; тенденцію визначали при $p < 0,1$. **Результати.** Найчастішими генотипами з досліджених при моноорганному фенотипі АД є А/А і А/Г rs_11466749 TSLP і С/Т rs_7216389 ORM DL3. Генотип Т/Т rs_7216389 ORM DL3 має вірогідну негативну слабку асоціацію, а генотип А/Г rs_11466749 TSLP — вірогідну пряму асоціацію середньої сили з моноорганним фенотипом АД відносно поліорганних АД + АР/АРК і АД + АР/АРК + БА відповідно. Існує вірогідно знижений ризик розвитку моноорганного фенотипу АД відносно поліорганного фенотипу АД + АР/АРК при генотипі Т/Т rs_7216389 ORM DL3 — 0,36 (95% ДІ 0,15–0,88). Відносно повного поліорганного фенотипу АД + АР/АРК + БА при генотипі А/Г rs_11466749 TSLP ризик розвитку фенотипу АД вірогідно збільшений у 5,81 раза (95% ДІ 1,57–21,5). **Висновки.** Носії генотипів А/А rs_11466749 TSLP, С/Т і Т/Т rs_7216389 ORM DL3 мають більший ризик розвитку моноорганного фенотипу АД, ніж захворювань травної системи. Носійство генотипу А/Г rs_11466749 TSLP вірогідно підвищує ризик розвитку моноорганного фенотипу АД відносно повного поліорганного фенотипу АД + АР/АРК + БА, а варіант Т/Т rs_7216389 ORM DL3 має протективний ефект щодо розвитку АД відносно поліорганного фенотипу АД + АР/АРК.

Ключові слова: одонуклеотидні поліморфізми; моноорганні фенотипи; поліорганні фенотипи; атопічний дерматит; діти

Вступ

Дослідження останніх десятиріч вказують на atopічний дерматит (АД) як на хворобу з численними субтипамі/фенотипами, виникнення яких залежить від віку й статі людини, етнічного походження, мутацій гена філагрину (*FLG*), рівня продукції загального імуноглобуліну Е і молекулярних ендотипів [1]. Внесок генетичної складової в патогенез АД становить до 90 % у європейських популяціях [2]. При цьому генетичний комплекс АД виходить далеко за рамки мутацій із втратою функції гена філагрину [3, 4].

Так, тимічний стромальний лімфопоетин (Thymic stromal lymphopoietin — TSLP) є важливим медіатором патогенезу atopічних хвороб (АХ) у дітей. Зокрема, він був ідентифікований як протекторний агент щодо дитячої бронхіальної астми (БА) [5]. TSLP сприяє перетворенню CD4⁺-клітин у диференційовані Т-хелпери 2-го типу (Th-2), які є однією з основних ланок патогенезу АХ в людському організмі [6], зокрема atopічного дерматиту (АД) і бронхіальної астми (БА) [7]. Дослідження етапу початкового вивчення асоціацій TSLP та АХ, таких як atopічний дерматит, алергічний риніт (АР) і бронхіальна астма, виявили гіперпродукцію TSLP як спільну рису всіх вказаних алергічних захворювань [7, 8]. Проте дані новітніх досліджень на європейських популяціях вказують на відсутність впливу або протекторний вплив деяких однонуклеотидних поліморфізмів (SNP — single nucleotide polymorphisms) гена *TSLP* на розвиток АД або БА [10]. Водночас на некавказьких когортах було показано походження білка TSLP із тучних клітин, епітеліальних та ендотеліальних клітин, макрофагів і нейтрофілів [11]. Відкритим питанням щодо згаданого гена є невисвітленість впливу його поліморфізмів на ризик розвитку фенотипів АД у дітей, оскільки більшість доступних робіт фокусувалися на дослідженні асоціацій і ризиків стосовно фенотипів БА, здебільшого в дорослих пацієнтів [12].

Перспективним є дослідження ролі в патогенезі АД орсомукоїд-1-подібного білка 3, або сфінголіпідного регулятора біосинтезу 3 (orsomucoid-1-like protein 3 — *ORMDL3*), у розвитку АХ у дітей. Ген *ORMDL3* розташований на хромосомній ділянці 17q21.1 і кодує відповідний білок, що відіграє контраверсійну роль у патогенезі алергічної БА, відтвореної на мишачих моделях [13]. У власному дослідженні показана тенденція до вірогідності для генотипів SNP *ORMDL3* розвитку моноорганного фенотипу АД: варіант C/C rs_7216389 *ORMDL3* знижує у 0,41 раза, а C/T rs_7216389 *ORMDL3* — збільшує у 2,14 раза ризик розвитку даного фенотипу [14]. Проте переважна більшість досліджень останнього десятиріччя вказує на асоціації хромосомної ділянки 17q.12-21, яка містить в собі ген *ORMDL3* і різні варіанти його поліморфізмів, з алергічною БА, а не з АР або АД [15]. Більше того, підсумкове дослідження з вищезгаданого хромосомного регіону вказує на протективні властивості, зокрема, гена *ORMDL3* щодо ризику педіатричної БА у критичні «вікна розвитку» в ранньому дитячому віці, не визначивши асоціації з

ризиком розвитку АД як найчастішого АХ у ранньому дитячому віці [16].

Тому метою дослідження було вивчення ролі генотипних варіантів A/A, A/G і G/G SNP *TSLP* rs_11466749 і C/T, T/T і C/C SNP rs_7216389 *ORMDL3* у ризику розвитку моноорганного фенотипу АД.

Матеріали та методи

У дослідження були залучені діти віком від 3 до 18 років: до основної групи — хворі на різні фенотипи АХ: моноорганні АД, БА і поліорганні АД + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт (АР/АРК), АД + АР/АРК + БА. Діагноз був підтверджений клінічно і за допомогою тестування на загальний сироватковий IgE. До контрольної групи були залучені 105 дітей, здорових відносно АХ і хворих на різні варіанти патології травної системи (функціональна диспепсія, хронічний гастрит, хронічний гастродуоденіт, виразкова хвороба шлунка й дванадцятипалої кишки, функціональні розлади біліарної системи).

Пацієнтам обох груп був зроблений зскрібок букального епітелію для отримання матеріалу генотипування. Зібраний матеріал зберігався при температурі -32°C у морозильній камері й далі транспортувався зі збереженням температурного ланцюга в спеціалізовану лабораторію. Для визначення генотипних варіантів SNP A/A, A/G і G/G SNP *TSLP* rs_11466749, C/T, T/T і C/C rs_7216389 *ORMDL3* були використані сертифіковані набори TaqMan[™] C_31152869_10, C_29062108_10 методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (qPCR). Для проведення qPCR було застосоване спеціалізоване обладнання — аналізатор ампліфікації для дискримінаційного алельного аналізу Applied Biosystems 7500. Зазначене генотипування проводилося в лабораторії відділу загальної і молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Батьки та інші законні представники дітей, залучених до дослідження, перед його початком підписали добровільну інформовану згоду на проведення дослідження згідно з положеннями Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про проведення медичних досліджень із залученням людських суб'єктів (в останній редакції, прийнятій на 64-й Генеральній асамблеї у м. Форталеза, Бразилія, у 2013 р.).

Для статистичної обробки отриманих результатів були застосовані методи варіаційної статистики за допомогою ліцензованого програмного продукту Statistica v.6.1 (ліцензійний номер AGAR909E415822FA, Statsoft Inc., США) [17].

Зустрічальність генотипів SNP A/A, A/G і G/G SNP *TSLP* rs_11466749, C/T, T/T і C/C rs_7216389 *ORMDL3* при різних фенотипах АХ виражена у відносних величинах (%). Вірогідність різниці між відносними величинами генотипних варіантів при різних фенотипах АХ оцінена за критерієм χ^2 Пірсона (χ^2) для когорт понад 5 хворих і за двостороннім точним критерієм Фішера (ТКФ) для когорт, у яких менше ніж 5 хворих; для верифікації різниці між середніми показниками був використаний критерій Стюдента (t). Асоціації

вищевказаних генотипів з фенотипами виражено за допомогою коефіцієнта кореляції (контингенції) Бра-вайса — Пірсона (rb). Ризики розвитку моноорганно-го фенотипу АД визначені за допомогою логістичного регресійного аналізу методом розрахунку співвідно-шення шансів (СШ) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ). Ступінь статистичної вірогідності був прийнятий як $p < 0,05$, тенденцію визначали при $p < 0,1$.

Отримані результати

Групи дослідження не мали вірогідних відміннос-тей за статевим складом: основна — 68,6 % хлопчи-ків і 31,4 % дівчаток, контрольна — 60,0 % хлопчиків і 40,0 % дівчаток ($p > 0,05$ за критерієм χ^2). За віковим складом були виявлені вірогідні відмінності ($p < 0,001$ за критерієм Стюдента): середній вік в основній гру-пі становив 9,6 (95% ДІ 9,1–10,1) року, у контроль-ній — 11,4 (95% ДІ 10,6–12,2) року.

За деякими варіантами генотипів SNP *TSLP* rs_11466749 і rs_7216389 *ORMDL3* були отримані по-казники з вірогідною різницею між основною і конт-рольною групами (табл. 1).

Зустрічальність генотипних варіантів досліджува-них поліморфізмів при різних фенотипах АХ у дітей відображена в табл. 2.

З табл. 2 видно, що генотипний варіант А/А rs_11466749 гена *TSLP* є найбільш поширеним се-ред усіх досліджуваних фенотипів АХ, а варіант С/Т rs_7216389 — найчастішим серед досліджуваних фе-нотипів для SNP гена *ORMDL3*.

У табл. 3 наведено порівняння асоціацій і ризиків розвитку моноорганного фенотипу АД відносно по-ліорганного АД + АР/АРК для досліджуваних генів *TSLP* і *ORMDL3*.

З табл. 3 видно негативні асоціації слабкої сили генотипів G/G rs_11466749 *TSLP* і T/T rs_7216389 *ORMDL3* з моноорганним фенотипом АД. Ризик розвитку моноорганного фенотипу АД відносно поліорганного АД + АР/АРК вірогідно знижується в носіїв генотипу T/T rs_7216389 *ORMDL3* і з тен-денцією до вірогідності — у носіїв генотипу G/G rs_11466749 *TSLP*. У табл. 4 наведені дані щодо асо-ціацій і ризиків розвитку фенотипу АД відносно по-вного поліорганного фенотипу АД + БА + АР/АРК при різних варіантах генотипів гена SNP rs_11466749 гена *TSLP*.

У табл. 4 можна побачити, що лише гетерозигот-ний варіант А/Г rs_11466749 *TSLP* вірогідно має пря-му асоціацію середньої сили і збільшує ризик розви-тку фенотипу АД порівняно АД + БА + АР/АРК, у той

Таблиця 1. Структура генотипів SNP rs_11466749 гена TSLP і rs_7216389 гена ORMDL3 у пацієнтів основної і контрольної груп, %

Варіанти SNP	Основна група (n = 293)	Контрольна група (n = 105)
TSLP rs_11466749		
A/A*	62,1	50,5
A/G*	33,1	45,7
G/G**	4,8	3,8
ORMDL3 rs_7216389		
C/C*	15,0	27,6
C/T***	52,9	57,2
T/T*	32,1	15,2

Примітки: * — $p < 0,05$ за критерієм χ^2 ; ** — $p > 0,05$ за ТКФ; *** — $p > 0,05$ за критерієм χ^2 .

Таблиця 2. Зустрічальність генотипів SNP rs_11466749 гена TSLP і rs_7216389 гена ORMDL3 при різних фенотипах atopічних хвороб у дітей

Варіанти SNP	Фенотипи atopічних хвороб		
	АД (n = 58)	АД + АР/АРК (n = 43)	АД + БА + АР/АРК (n = 26)
TSLP rs_11466749			
A/A	55,2	55,8	77,0
A/G	43,1	34,9	11,5
G/G	1,7	9,3	11,5
ORMDL3 rs_7216389			
C/C	20,7	14,0	15,4
C/T	60,3	46,5	65,4
T/T	19,0	39,5	19,2

час як гомозиготні варіанти A/A і G/G з тенденцією до вірогідності мають негативні асоціації слабкої сили і знижують ризик його розвитку.

Обговорення

З наведених вище даних можна зробити висновок, що SNP rs_11466749 гена *TSLP* і rs_7216389 гена *ORMDL3* значимо асоційовані з АХ взагалі та впливають на ризик розвитку їх моноорганного фенотипу АД зокрема. При цьому в доступних джерелах саме поліморфізм rs_11466749 *TSLP* і його вплив на ризик розвитку АД висвітлені недостатньо. Так, у роботі Ванг та співавт. було встановлено вірогідно підвищений ризик розвитку АД у носіїв гомозиготного генотипу C/C rs2289278 *TSLP* із сенсibilізацією до окремих алергенів, а також підвищений ризик приєднання БА до існуючого клінічного фенотипу [18]. Такі дані побічно підтверджуються в роботі Вон Іл Хео та співавт. для мажорних алелів SNP даного гена, у тому числі rs_11466749, на корейській популяції стосовно ризику трансформації моноорганного фенотипу АД в поліорганні фенотипи atopічного маршу [19]. У власному дослідженні показаний вірогідно підвищений — у 5,81 раза (95% ДІ 1,57–21,5; $p < 0,01$) ризик розвитку монофенотипу АД порівняно з повним поліорганним фенотипом АД + БА + АР/АРК при носійстві гетерозиготного генотипу A/G rs_11466749 *TSLP*. В іншому дослідженні асоціацій, виконаному Бірбен та співавт., було встановлено вірогідні асоціації гомозиготного генотипу A/A rs_11466749 *TSLP* і розвитку БА у дітей з підтвердженою atopією, а інший гомозиготний генотип G/G rs_11466749 *TSLP* вірогідно ($p < 0,001$) збільшував ризик розвитку поліорганного фенотипу АР, поєднаного з БА [20]. У нашому дослідженні генотип G/G rs_11466749 *TSLP* з тенденцією до вірогідності викликав зниження шансів розвитку моноорганного фенотипу АД до 0,17 (95% ДІ 0,02–1,59; $p = 0,08$)

відносно поліорганного фенотипу АД + АР/АРК і до 0,14 (95% ДІ 0,01–1,36; $p = 0,09$) відносно повного поліорганного фенотипу АД + БА + АР/АРК. Суттєвою відмінністю нашого дослідження є результати щодо ризику розвитку фенотипу АД відносно АД + БА + АР/АРК: генотип A/A rs_11466749 *TSLP* з тенденцією до вірогідності мав протективний ефект — ризик знижений у 0,37 раза (95% ДІ 0,13–1,05; $p = 0,06$), а гетерозиготний варіант A/G rs_11466749 *TSLP* вірогідно збільшував його в 5,81 раза (95% ДІ 1,57–21,5; $p < 0,01$). Відмінним від двох вищезгаданих досліджень є одночасне дослідження SNP rs_7216389 *ORMDL3*, гомозиготний варіант T/T якого вірогідно знижує ризик розвитку моноорганного фенотипу АД відносно поліорганного АД + АР/АРК у 0,36 раза (95% ДІ 0,15–0,88; $p < 0,05$).

Висновки

Генотипи A/A rs_11466749 *TSLP*, C/T і T/T rs_7216389 *ORMDL3* зумовлюють більший ризик розвитку моноорганного фенотипу АД, ніж захворювань травної системи. Гомозиготні генотипні варіанти A/A і G/G SNP rs_11466749 гена *TSLP* і T/T і C/C rs_7216389 *ORMDL3* мають протективні властивості щодо ризику розвитку моноорганного фенотипу АД відносно поліорганних фенотипів АХ. Гетерозиготний генотип A/G rs_11466749 гена *TSLP* вірогідно збільшує ризик розвитку моноорганного фенотипу АД відносно повного поліорганного АД + АР/АРК + БА. Гомозиготний генотип T/T rs_7216389 *ORMDL3* є вірогідно протективним щодо розвитку фенотипу АД відносно поліорганного АД + АР/АРК. Потрібні подальші дослідження із залученням нових SNP-кандидатів для створення персоналізованої предиктивної діагностичної моделі ризику розвитку моноорганних і поліорганних фенотипів АХ у дітей.

Таблиця 3. Генотипи-предиктори моноорганного фенотипу atopічного дерматиту відносно поліорганного АД + АР/АРК у дітей за варіантами SNP rs_11466749 гена *TSLP* і rs_7216389 гена *ORMDL3*

Генотипні варіанти SNP генів	Характер і ступінь асоціації (rb)	Ризик розвитку фенотипу АД відносно АД + АР/АРК, СШ (95% ДІ)
G/G** rs_11466749 <i>TSLP</i>	-0,173	0,17 (0,02–1,59)
T/T* rs_7216389 <i>ORMDL3</i>	-0,227	0,36 (0,15–0,88)

Примітки: * — $p < 0,05$ за критерієм χ^2 ; ** — $p = 0,08$ за критерієм χ^2 .

Таблиця 4. Генотипи-предиктори моноорганного фенотипу atopічного дерматиту відносно поліорганного АД + БА + АР/АРК у дітей за варіантами SNP rs_11466749 гена *TSLP*

Генотипні варіанти SNP генів	Характер і ступінь асоціації (rb)	Ризик розвитку фенотипу АД відносно АД + БА + АР/АРК, СШ (95% ДІ)
A/A* rs_11466749 <i>TSLP</i>	-0,207	0,37 (0,13–1,05)
A/G** rs_11466749 <i>TSLP</i>	0,310	5,81 (1,57–21,5)
G/G*** rs_11466749 <i>TSLP</i>	-0,213	0,14 (0,01–1,36)

Примітки: * — $p = 0,06$ за критерієм χ^2 ; ** — $p < 0,01$ за критерієм χ^2 і ТКФ, *** — $p = 0,09$ за ТКФ.

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

Інформація про фінансування. Дана робота є фрагментом дослідження кафедри педіатрії І та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (державний реєстраційний № 0120U101324) відповідно до бюджетної програми (КПКВК 2301020 — «Наукова та науково-технічна діяльність у галузі охорони здоров'я»), що фінансується з державного бюджету Міністерством охорони здоров'я України.

Список літератури

1. Czarnowicki T., He H., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019 Jan. 143(1). 1-11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.032. PMID: 30612663.
2. Bataille V., Lens M., Spector T.D. The use of the twin model to investigate the genetics and epigenetics of skin diseases with genomic, transcriptomic and methylation data. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012. 26. 1067-73.
3. Дитятковський В.О. Роль однонуклеотидні варіантів гену тимічного стромального лімфопоетину у розвитку моно- та поліорганичних фенотипів в дітей, хворих на atopічні захворювання. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2021. 8(120). 23-29. doi 10.15574/SP.2021.120.23.
4. Дитятковський В.О., Науменко Н.В., Аліфіренко О.О., Пінаєва Н.Л., Філатова І.А., Таран С.М., Абатуров О.Є. Однонуклеотидні варіанти генів філагріну та глюкокортикоїдних рецепторів у дітей, хворих на різні фенотипи atopічних захворювань. *Медичні перспективи.* 2022. Т. 27. № 1. С. 132-139.
5. Niontsi P., Photiades A., Zervas E., Xanthou G., Samitas K. Genetics and Epigenetics in Asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Feb 27. 22(5). 2412. doi: 10.3390/ijms22052412. PMID: 33673725; PMCID: PMC7957649.
6. Ziegler S.F., Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat. Immunol.* 2010. 11. 289-93.
7. Demehri S., Yockey L.J., Visness C.M., Jaffee K.F., Turkoz A., Wood R.A., O'Connor G.T., Kattan M., Gern J.E., Gergen P.J., Holtzman M., Bloomberg G., Kopan R. Circulating TSLP associates with decreased wheezing in non-atopic preschool children: data from the URECA birth cohort. *Clin. Exp. Allergy.* 2014 Jun. 44(6). 851-7. doi: 10.1111/cea.12270. PMID: 24397611; PMCID: PMC4037448.
8. Cianferoni A., Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2014 Nov. 10(11). 1463-74. doi: 10.1586/1744666X.2014.967684. PMID: 25340427; PMCID: PMC4332833.
9. Klonowska J., Gleń J., Nowicki R.J., Trzeciak M. Combination of FLG mutations and SNP of TSLP (rs1898671) influence on atopic dermatitis occurrence. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2022 Feb. 39(1). 152-158. doi: 10.5114/ada.2021.102820. Epub 2021 Jan 18. PMID: 35369618; PMCID: PMC8953872.
10. Mou Z. et al. Overexpression of thymic stromal lymphopoietin in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol. (Stockh.).* 2008. 8. 1-5.
11. Ying S. et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J. Immunol.* 2005. 174. 8183-8190.
12. He H.Q. et al. A thymic stromal lymphopoietin gene variant is associated with asthma and airway hyperresponsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. 124. 222-229.
13. Debeuf N., Zhakupova A., Steiner R., Van Gassen S., Deswarte K., Fayazpour F. et al. The ORMDL3 asthma susceptibility gene regulates systemic ceramide levels without altering key asthma features in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019 Dec. 144(6). 1648-1659. e9. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.041. Epub 2019 Jul 20. PMID: 31330218; PMCID: PMC7610749.
14. Дитятковський В., Древицька Т., Липікова-Бригінська Т., Досенко В., Абатуров О. Genotype associations with the different phenotypes of atopic dermatitis in children. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2021. 64(2). 96-100.
15. Andiappan A.K., Sio Y.Y., Lee B., Suri B.K., Matta S.A., Lum J. et al. Functional variants of 17q12-21 are associated with allergic asthma but not allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016 Mar. 137(3). 758-66.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.038. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26483175.
16. Stein M.M., Thompson E.E., Schoettler N., Helling B.A., Mag-naye K.M., Stanhope C. et al. A decade of research on the 17q12-21 asthma locus: Piecing together the puzzle. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018 Sep. 142(3). 749-764.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.974. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29307657; PMCID: PMC6172038.
17. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2-е изд. К.: Медінформ, 2018. 579 с.
18. Wang I.J., Wu L.S., Lockett G.A., Karmaus W.J. TSLP polymorphisms, allergen exposures, and the risk of atopic disorders in children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016 Feb. 116(2). 139-45.e1. doi: 10.1016/j.anai.2015.11.016. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26712523.
19. Heo W.I., Park K.Y., Lee M.K., Moon N.J., Seo S.J. TSLP Polymorphisms in Atopic Dermatitis and Atopic March in Koreans. *Ann. Dermatol.* 2018 Oct. 30(5). 529-535. doi: 10.5021/ad.2018.30.5.529. Epub 2018 Aug 28. PMID: 33911474; PMCID: PMC7992469.
20. Birben E., Sahiner U.M., Karaaslan C., Yavuz T.S., Cosgun E., Kalayci O., Sackesen C. The genetic variants of thymic stromal lymphopoietin protein in children with asthma and allergic rhinitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2014. 163(3). 185-92. doi: 10.1159/000358488. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24525665.

Отримано/Received 14.08.2022

Рецензовано/Revised 23.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 02.09.2022 ■

Information about author

Volodymyr Dytiatkovskiy, PhD, associate professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Volodymyra Vernadskogo st., 9, Dnipro, Ukraine, 49044; e-mail: ditiatkovskyyo@gmail.com; cellphone: +380675654849; https://orcid.org/0000-0002-8508-5562

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.

Information about funding. This work is a fragment of the research of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics of the Dnipro State Medical University "Predicting the development of childhood diseases of civilization" (state registration number 0120U101324) in accordance with the budget program (CPCEC 2301020 — "Scientific and scientific and technical activities in the field of health care"), financed from the state budget by the Ministry of Health of Ukraine.

V. Dytiatkovskyi

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

**Variants of the single nucleotide polymorphisms of thymic stromal lymphopoietin
and orsomucoid-1-like protein 3 as predictors of the mono-
and polyorganic clinical phenotypes of atopic disorders in children**

Abstract. Background. Atopic disorders (AtD), in particular atopic dermatitis (AD), have a complex genetic basis. There is reliable evidence for associations of thymic stromal lymphopoietin (rs_11466749 *TSLP*) and orsomucoid-1-like protein 3 (rs_7216389 *ORMDL3*) gene polymorphisms with the risk of developing mono- and polyorganic phenotypes of AtD in children. The aim of study: to determine associations between SNPs rs_11466749 *TSLP* and rs_7216389 *ORMDL3* and the mono-organic phenotype of AD, to determine the risks of its occurrence with different variants of SNP data related to polyorganic phenotypes of AtD. **Materials and methods.** Two hundred and ninety-three children of the main group and 105 controls aged 3 to 18 years were recruited in the study. Patients of the main group had established diagnoses of AD, allergic rhinitis/conjunctivitis (AR/AC) and bronchial asthma (BA) in both mono- and multi-organic phenotypes, and the control group did not have AtD and suffered from the gastrointestinal diseases. All patients underwent buccal swab for genotyping the variants A/A, A/G and G/G rs_11466749 *TSLP*, C/T, C/C and T/T rs_7216389 *ORMDL3* using standardized kits by the means of real-time polymerase chain reaction with restriction fragment length polymorphism (qPCR). Pearson's χ^2 test, Fisher's exact test, Bravais-Pearson correlation coefficient (rb) and odds ratio with 95% confidence interval (CI) were used to achieve the stated study aim. The level of statistical significance was taken at $p < 0.05$, the trend was determined

at $p < 0.1$. **Results.** The most frequent genotypes among those investigated within the mono-organic phenotype of AD are A/A and A/G rs_11466749 *TSLP* and C/T rs_7216389 *ORMDL3*. Genotype T/T rs_7216389 *ORMDL3* has a significantly negative low association, and genotype A/G rs_11466749 *TSLP* — significantly direct medium association with mono-organic AD phenotype relative to polyorganic AD + AR/AC and AD + AR/AC + BA, respectively. There is a significantly reduced risk of developing mono-organic phenotype of AD compared to polyorganic phenotype of AD + AR/AC with the T/T rs_7216389 *ORMDL3* genotype — 0.36 (95% CI 0.15–0.88). Related to the full polyorganic phenotype of AD + AR/AC + BA with the A/G rs_11466749 *TSLP* genotype, the risk of developing the AD phenotype is significantly increased to 5.81 times (95% CI 1.57–21.5). **Conclusions.** Carriers of A/A rs_11466749 *TSLP*, C/T and T/T rs_7216389 *ORMDL3* genotypes have a higher risk of developing mono-organic AD phenotype than digestive disorders. Carriership of the A/G rs_11466749 *TSLP* genotype significantly increases the risk of the developing the mono-organic AD phenotype compared to the full polyorganic phenotype AD + AR/AC + BA, and of the T/T rs_7216389 *ORMDL3* variant has a protective effect for the development of AD compared to the polyorganic phenotype AD + AR/AC.

Keywords: single-nucleotide polymorphisms; mono-organic phenotypes; polyorganic phenotypes; atopic dermatitis; children

Кишкові розлади після перенесеної гострої діареї у дітей раннього віку та копрологічні предиктори їх виникнення

Резюме. Актуальність. Після гострих діарей у дітей раннього віку можуть виникати порушення з боку кишечника і навіть хронічні функціональні захворювання кишечника. На сьогодні ще не знайдено патогенетично обґрунтованих критеріїв, які б вказували на ймовірність хронічних кишкових розладів, так само як і не з'ясовані повністю механізми їх виникнення після гострої діареї. **Мета роботи.** Оцінити частоту та характер порушень з боку кишечника у дітей молодшої вікової групи протягом 6 місяців після перебування в лікувально-діагностичному стаціонарі з приводу гострої діареї та встановити їх зв'язки із копрологічними показниками — фекальним кальпротектином (ФКП), вмістом вуглеводів (редуючих субстанцій, РС), молочної кислоти (МК) та коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) — оцтової (ОК), пропіонової (ПК) та масляної (бутирової, БК). **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 47 дітей віком 6–24 місяці, які знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу гострої діареї. Гострий ентероколіт (І група) був діагностований у 18 хворих і був викликаний *Kampilobacter jejuni* у 12 дітей, *Escherichia coli* O-18 та *Escherichia coli* O-44 — у 3, *Salmonella enteritidis* — у 2 та *Yersinia enterocolitica* — в 1 пацієнта. Ротавірусний гастроентерит (ІІ група) був діагностований в 11 хворих. Ще в 11 дітей гостра симптоматична («парентеральна») діарея (ІІІ група) виникла на тлі позакишкової інфекції — гострого отиту, пневмонії, пієлонефриту. Нарешті, у 7 дітей діарея була кваліфікована як «функціональне порушення травлення» (ІV група). Загальні клінічні тести доповнювали дослідження калу на наявність кишкових паразитів, токсинів А/В *Clostridium difficile*, аденовірусів, гемоглобіну людини, РС, ФКП, КЛЖК та МК. **Результати.** Зібраний протягом 6 місяців катамнез дав змогу встановити, що 14 з 18 дітей І групи мали постійні або тимчасові рідкі випорожнення. Ці скарги у 13 поєднувались із нападами абдомінального болю на кшталт кишкових кольок. Ці ж самі скарги були значно рідшими у дітей ІІ групи (відповідно у 6 та 3 із 11), ІІІ групи (4 та 2 із 11) та ІV групи (лише у 2 із 7 дітей). Ранговий кореляційний аналіз зв'язків інтенсивності та тривалості скарг з ФКП, РС, МК та КЛЖК не виявив суттєвих зв'язків у хворих І та ІІ груп на відміну від хворих ІІІ групи, у якій знайдено множинні кореляції скарг з ФКП, РС, МК та КЛЖК. У ІV групі виявлені суттєві асоціації скарг на тривалі рідкі випорожнення з високими показниками МК та ОК. **Висновки.** За даними 6-місячного катамнезу, у 57 % дітей раннього віку, які перенесли гостру діарею, після виписки зі стаціонару спостерігали скарги на рідкі випорожнення та/або рецидивуючий абдомінальний біль. Найчастіше кишкові розлади були у дітей, які перенесли гострий бактеріальний ентероколіт. Не виявлено зв'язків інтенсивності постінфекційних (бактеріальних або вірусних) розладів з ФКП, РС, МК та КЛЖК під час госпіталізації. Натомість такі зв'язки були численними у дітей із симптоматичною («парентеральною») та функціональною діареєю. Висловлена думка, що вивчені копрологічні показники можна використовувати для прогнозу стану кишечника після гострої діареї.

Ключові слова: діти, гостра діарея, фекальний кальпротектин, редуючі субстанції, молочна кислота, коротколанцюгові жирні кислоти, катамнез

Актуальність

Гострі діареї належать до частих причин звернень за медичною допомогою дітей раннього віку. За даними ВООЗ, у світі кожного року загальна кількість хворих на кишкові інфекції сягає 1–1,2 млрд випадків. Гострі кишкові інфекції є одними з найчастіших інфекційних хвороб дитячого віку та займають третє місце за частотою смертності дітей віком до 5 років [1]. Збудниками інфекційних діарей на початку XXI століття найчастіше виступають ентеропатогенні мікроорганізми *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, рідше *Shigella dysenteriae* [2]. Серед вірусних агентів діарей превалюють рота-, адено- та норовіруси [3]. *Giardia lamblia* та *Endamoeba histolytica* залишаються найчастішими паразитарними збудниками [4]. Усі ці патогени мають спільні, але й деякі особливі механізми пошкодження кишечника. Так, ураження ентеро- та колоноцитів, що притаманне бактеріальним збудникам, може призвести до секреторної діареї, коли в кишковому вмісті накопичуються іони натрію і хлору. Це призводить до значної втрати електролітів і рідини з діарейними випорожненнями. Ці ж самі інфекційні збудники можуть викликати глибоку альтерацію слизової оболонки з виникненням кровотеч. Таким чином формується так звана інвазивна діарея. Пошкодження функції гідролізу вуглеводів, яке відбувається насамперед за умов дії вірусів на війчасту поверхню ентероцитів, призводить до мальдигестії та мальабсорбції вуглеводів з розвитком гіперосмолярності кишкового вмісту, що значно збільшує кількість хімусу у зв'язку з накопиченням води, і виникає діарея.

Прийнято вважати, що групу гострих діарей також становлять і так звані неорганічні, тобто функціональні, порушення травлення [5]. З одного боку, їх виникненню може сприяти токсемія під час інфекційно-запальних позакишкових захворювань, таких як інфекції сечовивідної та бронхолегеневої систем. Це так звані парентеральні діареї [6]. При таких діареях зазвичай інфекційні збудники в кишечнику не виявляються. З іншого боку, певну діагностичну проблему становлять діареї неінфекційної природи. У їх виникненні відіграють важливу роль фактори порушень догляду, виховання і харчування маленьких дітей. Класичним прикладом є так звана Toddler's diarrhea, яка виникає у дітей при надлишковому надходженні вуглеводів з їжею в поєднанні з дефіцитом жирів [7].

При всіх видах гострих діарей порушується стан мікробіому кишечника, зміни якого залежать від різноманітних факторів патогенезу діарей. Порушення метаболічної активності природної мікробіоти призводить до підвищення моторної активності кишечника. Водночас виникають складні порушення стану ЦНС, які не тільки сприяють погіршенню перебігу діареї, але й можуть формувати персистуючі розлади функціонування шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у майбутньому [8]. Функціональні розлади кишечника кваліфіковані за Римськими критеріями IV [9, 10] як рецидивуючий доброякісний абдомінальний біль (Abdominal Pain-related FGIDs, H2) та функціональна діарея (Functional Diarrhea, G5). Висловлюються думки, що ці стани у ді-

тей раннього віку часто мають зв'язок з перенесеною гострою діареєю [11, 12]. Патогенез цих патологічних станів досі недостатньо з'ясований та продовжує вивчатись [11, 13]. Діагноз «функціональна діарея» можна встановлювати вже за 2 тижні після гострої діареї [14], з обов'язковим виключенням органічних причин розладів. Суттєвою проблемою функціональних розладів травлення є те, що від початку їх розвитку до встановлення діагнозу зазвичай проходить певний час, дітей госпіталізують до стаціонару, де проводять емпіричну терапію, часто із застосуванням антибіотиків. На сьогодні не знайдено достатньо специфічних маркерів, які б із високою ймовірністю вказували на загрозу формування функціональних кишкових розладів у дітей перших років життя. Саме тому існує загроза негативного впливу пізньої діагностики функціональних розладів кишечника на якість життя не тільки дитини, але й її родини. Ми вважаємо за доцільне подальше дослідження механізмів та пошук предикторів розвитку функціональних порушень функції кишечника після перенесеної гострої діареї різної етіології у дітей раннього віку для оптимізації їх лікування.

Мета дослідження — оцінити частоту та характер порушень з боку кишечника у дітей молодшої вікової групи протягом 6 місяців після перебування в лікувально-діагностичному стаціонарі з приводу гострої діареї інфекційного або неінфекційного походження та встановити їх зв'язки із копрологічними лабораторними показниками — фекальним кальпротектином (ФКП), вмістом вуглеводів (редуючих субстанцій, РС), молочної кислоти (МК) та коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), одержаними на висоті захворювання.

Матеріали та методи

Дослідження проведене на базі інфекційно-боксованого діагностичного відділення КНП «Міська дитяча лікарня № 5» м. Запоріжжя (головний лікар — А.Г. Запороженко). У ньому взяли участь 47 дітей віком від 6 до 24 місяців. З них було 19 дівчаток та 28 хлопчиків. Критеріями включення були вік дітей, гостра діарея з оцінкою випорожнень у 5–7 балів за Бристольською шкалою, що потребувала госпіталізації до стаціонару не пізніше третьої доби від початку захворювання, письмова згода батьків на участь у дослідженні. До захворювання всі діти знаходились на грудному вигодовуванні з вчасним введенням прикорму згідно зі стандартами ВООЗ. Критеріями виключення були відмова батьків від участі у дослідженні, гостра хірургічна патологія ШКТ, інвазивні форми гострої інфекційної діареї, стан гематоксезії, вроджені аномалії ШКТ та імунodefіцитні стани, хронічні захворювання, які супроводжуються мальабсорбцією та мальдигестією, які передували виникненню діареї.

Усім дітям проводився забір калу в перші години госпіталізації для проведення мікроскопічних, мікробіологічних, імунохроматографічних та біохімічних досліджень. Вони включали посіви калу на селективні субстрати для верифікації збудників кишкової групи мікробних патогенів. Досліджували наявність у фекаліях токсинів *A/B Clostridium difficile* (Vegal Farmaceutica S. L.,

Іспанія), проводили імунохроматографічні тести для виявлення ротавірусу (Cito Test Rota, Pharmasco, Україна) та аденовірусу (Adenovirus, Vegal Farmaceutica S. L., Іспанія). Мікроскопічне дослідження нативних зразків калу проводили для виявлення цист або вегетативних форм лямблій. Імунохроматографічним напівкількісним методом досліджували наявність гемоглобіну людини в калі в концентрації ≥ 50 нг/мл (Fecal Occult Blood, Vegal Farmaceutica S. L., Іспанія), що характерно для гематокезії при інвазивній діарейі.

Для визначення загального відсоткового вмісту вуглеводів у випорожненнях (редукуючих субстанцій) було використано пробу Бенедикта. Фекальний кальпротектин як загальний маркер запального процесу у слизовій оболонці кишечника вимірювали імуноферментним методом (Buhlmann fecal ELISA Calprotectin, Швейцарія).

Кількісний вміст молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот — оцтової (ОК), масляної (бутирової, БК) та пропіонової (ПК) визначали за допомогою мас-хроматоспектрометричного дослідження на апараті LC MS Agilent 1260 Infinity HPLC System, США (Degasser, Bynary Pump, Autosampler, Columns_{C18}, Thermostat Column Compartment, single-quadrupole mass spectrometer 6120 with electrospray ion-source), з комп'ютерною підтримкою програм OpenLAB CDS Software.

Статистична обробка отриманих даних проводилась за допомогою програми Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., номер реєстрації JPZ8041382130ARCN10-J) з розрахунком значень копрологічних тестів ($M \pm m$), коефіцієнтів парної кореляції Спірмена для аналізу зв'язку між ранговими оцінками показників катамнезу та статистичним варіюванням ФКП, РС, КЛЖК, МК. Розрахунки відношення шансів (Odd Ratio) використані для визначення дихотомічних порівнянь частот у досліджуваних групах.

За результатами спостережень, у досліджених групах хворих не було виявлено ознак гематокезії, наявності кишкових паразитів, токсинів *Clostridium difficile* або аденовірусів. За діагностичними ознаками, з огляду на наявність або відсутність збудника інфекційної діареї бактеріальної або вірусної етіології, з урахуванням клінічного стану хворих (супутніх захворювань, лихоманки, анемії, підвищення ШОЕ) та додаткових методів обстеження (ФКП, РС), дітей було розподілено на 4 групи.

У I групу дослідження увійшли 18 пацієнтів з гострим бактеріальним гастроентеритом (МКХ-10: A02, A04.6, A04.0, A04.5), викликаним у 12 хворих *Kampilobacter jejuni*, у 2 — *Escherichia coli* O-18, в 1 — *Escherichia coli* O-44, у 2 — *Salmonella enteritidis*, в 1 пацієнта — *Yersinia enterocolitica*. Стан хворих клінічно був оцінений як середньої тяжкості або тяжкий та характеризувався підвищенням температури тіла понад $37,2^\circ\text{C}$ у 72 % дітей, блюванням у 50 %, зниженим апетитом у 100 %. Анемія з $\text{Hb} \leq 100$ г/л виявлена у 22,2 %. Підвищення ФКП більше нормальних значень 500 мкг/г було у всіх хворих, ознаки мальдигестії вуглеводів (РС > 0,25 %) виявлялись у 94 % випадків. МК у випорожненнях у

середньому ($M \pm m$) дорівнювала $0,15 \pm 0,07$ ммоль/л, КЛЖК становили: ОК — $245,58 \pm 51,88$ ммоль/л, ПК — $6,35 \pm 3,24$ ммоль/л, БК — $4,22 \pm 2,73$ ммоль/л.

II групу становили 11 дітей з вірусним гастроентеритом ротавірусної етіології (МКХ-10: A08.0). Майже всі хворі клінічно характеризувались тяжким станом, лихоманкою, блюванням, зниженим апетитом. Анемія виявлялась у 10 % хворих. Підвищені показники ФКП були у 80 %, а РС — у 100 % хворих. Показники КЛЖК становили: ОК — $395,41 \pm 53,10$ ммоль/л, ПК — $16,10 \pm 7,30$ ммоль/л, БК — $2,01 \pm 0,77$ ммоль/л. МК дорівнювала $0,100 \pm 0,063$ ммоль/л.

У III групу увійшли 11 дітей з парентеральною діареєю (МКХ-10: K52.9), яка виникла на тлі запальних позакишкових захворювань: гострого середнього отиту — у 5 хворих, негоспітальної пневмонії — у 5 дітей, пієлонефриту — в 1 дитини. Саме ці стани значною мірою порушували загальний стан дітей. Водночас вже на початку захворювання у хворих виявлено часті та рідкі випорожнення, які відповідали 5–6-й градаціям Бристольської шкали. Бактеріологічні, вірусологічні, токсикологічні, імунохроматографічні та мікроскопічні засоби обстеження не виявили збудників кишкової інфекції, включно з токсинами *Clostridium difficile* A/B. Цим дітям також не були притаманні підвищені показники ФКП та РС та анемія. Середні показники МК у випорожненнях становили $0,15 \pm 0,06$ ммоль/л, ОК — $550,52 \pm 198,52$ ммоль/л, ПК — $5,87 \pm 3,28$ ммоль/л, БК — $3,65 \pm 2,89$ ммоль/л.

До IV групи увійшли 7 дітей із встановленим у стаціонарі клінічним діагнозом «функціональне порушення травлення» (МКХ-10: K59), які також мали негативні результати бактеріологічних, вірусологічних, імунохроматографічних та мікроскопічних досліджень. Клінічний стан дітей був середньотяжким, характеризувався виключно діарейним синдромом, без блювання та анемії. ФКП був у межах норми (> 500 мкг/г), але рівень РС був підвищений у 6 із 7 хворих — $0,43 \pm 0,13$ %. Середні показники МК становили $0,07 \pm 0,03$ ммоль/л, ОК — $315,78 \pm 129,46$ ммоль/л, ПК — $1,87 \pm 0,66$ ммоль/л, БК — $1,32 \pm 0,71$ ммоль/л.

Діти перебували в стаціонарі від 3 до 11 діб і були виписані після нормалізації загального стану і покращення випорожнень. За 3 та 6 місяців після виписки зі стаціонару проведено пряме інтерв'ювання батьків щодо наявності у дітей скарг на порушення стану кишкового здоров'я. Завдяки одержаному катамнезу стало можливим виявити дітей, відновлення стану кишечника у яких було неповним, і вони навіть підпадали під Римські діагностичні критерії функціональних порушень травлення. Ключовими ознаками були рідкі випорожнення (функціональна діарея, G5) та абдомінальний біль (H2). Біль у животі спостерігався у дітей у денний період, найчастіше після годування, від одного до декількох випадків на тиждень, та не супроводжувався лихоманкою, блюванням. Біль зникав так само раптово, як і з'являвся. Рідкі випорожнення, які відповідали 5–6-му ступеням Бристольської шкали, мали непостійний характер, також без лихоманки, блювання або домішок крові в фекальних масах. Тести

на токсини *Clostridium difficile* для виключення антибіотикоасоційованої діареї були негативними. За весь період катамнестичного спостереження батьки лише 2 дітей були змушені знову звернутись за стаціонарною допомогою. Частіше діти отримували лікування у дільничного лікаря. У більшості пацієнтів загальний стан не був порушений, незважаючи навіть на рідкі випорожнення, і темпи зростання маси тіла відповідали віковим нормам.

Під час збору катамнезу вираженість кишкових розладів оцінювали у балах — від 1 до 4, які в подальшому використовували в кореляційному аналізі. Якщо діарея або абдомінальний біль турбували пацієнтів два та більше рази на тиждень та довше ніж 14 діб, такі скарги оцінювали в 4 бали. Коли епізоди спостерігались 1–2 рази на місяць або один епізод продовжувався більше 14 діб, то такий стан оцінювали в 2 та 3 бали відповідно, і нарешті, якщо скарги не відмічались, такий стан оцінювався в 1 бал.

Результати

За результатами дослідження встановлено, що у 27 із 47 дітей (57 %) протягом першого півріччя спостереження після виписки зі стаціонару відзначалися скарги на кишкові розлади. Найчастіше порушення стану кишечника виникали у дітей, які перенесли бактеріальний гастроентерит. Так, лише у 4 з 18 дітей I групи встановлено повне відновлення кишкового здоров'я після виписки зі стаціонару, і діти не демонстрували ніяких скарг з боку шлунково-кишкового тракту. На відміну від них у інших дітей спостерігали епізоди рідких випорожнень тривалістю від 1 до 3 діб з періодичністю від 1 разу на місяць до майже щотижневої діареї. Частіше такі скарги виникали в перші 3 місяці після перенесеної бактеріальної діареї, а далі ставали менш частими. Проте 2 дітей з I групи дослідження, незважаючи на отримання низьколактозної дієти та пробіотичних препаратів після виписки зі стаціонару, мали майже постійні прояви хронічної діареї протягом півроку катамнестичного спостереження, хоча раніше їх не мали.

Так само часто у дітей I групи виникали скарги на раптовий абдомінальний біль — у 13 з 18 обстежених у катамнезі.

Таким чином, клінічний стан, який відповідав функціональним порушенням кишечника, спостерігався майже у 78 % дітей I групи.

У II групі після перенесеного ротавірусного гастроентериту скарги на кишкові розлади були менш частими. Повне відновлення випорожнень після хвороби та відсутність скарг спостерігались у 5 з 11 дітей. У 6 інших дітей епізоди рідких випорожнень були рідкими і мінливими та найчастіше зникали в перші 3 місяці після лікування. Ще у 3 з 11 дітей розлади з боку кишечника відповідали H2. У той час, коли абдомінальний біль не хвилював дитину, вона почувала себе задовільно. Часто полегшення болю збігалось з дефекацією.

У III та IV групах у катамнезі взагалі майже не спостерігалось розвитку функціональних розладів травлення. Під час двохразового прямого інтерв'ювання батьки не відмічали у дітей суттєвих скарг з боку ШКТ, ані рідких випорожнень, ані раптового абдомінального болю, або ці скарги були мінливими і не порушували самопочуття та активності дітей. Результати опитування батьків наведені в табл. 1.

Система статистично значущих ($p < 0,05$) кореляційних зв'язків між бальними оцінками скарг щодо кишкових порушень, які турбували дітей після виписки зі стаціонару, та варіабельністю копрологічних тестів, що відповідають інтенсивності запалення кишечника, порушенням дигестії та абсорбції вуглеводів і метаболічної активності мікробіому за вмістом жирних кислот під час перебування в стаціонарі наведена на рис. 1.

При аналізі катамнезу визначено існування статистично значущих кореляцій між частотою виникнення діареї та/або абдомінального болю протягом 6 місяців у періоді відновлення дітей після перенесеної діареї та значеннями обраних копрологічних показників під час гострої діареї (рис. 1). Кореляційні «плеяди» бактеріального ентероколіту та вірусного гастроентериту схожі за обмеженою кількістю зв'язків.

Таблиця 1. Катамнез дітей після перенесеної гострої діареї інфекційної або неінфекційної етіології

Групи дослідження	Кількість дітей у групі, n	Кількість дітей, які мали скарги впродовж 6 місяців після виписки зі стаціонару			
		На прояви діареї		На абдомінальний біль	
		Не було, n (%)	Були, n (%)	Не було, n (%)	Був часто, n (%)
Бактеріальний ентероколіт	18	4 (22)	14 (78)	5 (28)	13 (72)
Ротавірусний гастроентерит	11	5 (45)	6 (55)	8 (73)	3 (27)
«Парентеральна» діарея	11	7 (64)	4 (36)	9 (82)	2 (18)
Функціональні розлади	7	5 (71)	2 (29)	5 (71)	2 (29)
Усього	47	21 (44,7)	26 (55,3)	27 (57,4)	20 (42,6)

Проте найбільшу кількість кореляційних зв'язків демонструють показники хворих на симптоматичну («парентеральну») діарею. У цій системі присутні як прямі кореляції інтенсивності кишкових розладів з підвищенням рівня ФКП, РС та МК, так і зворотні кореляції із вмістом жирних кислот, коли їх низькі концентрації у випорожненнях відповідали появі порушень кишечника. Важливою особливістю дітей IV групи з функціональними порушеннями травлення є наявність прямих кореляцій між виникненням рецидивів рідких випорожнень та рівнем оцтової й молочної кислот.

Підбиваючи підсумки щодо характеристики кореляційних плеяд, треба відзначити наявність сталих прямих зв'язків між частотою та інтенсивністю виникнення діареї та абдомінального болю у всіх досліджуваних групах.

Обговорення

Катамнез дітей раннього віку, досліджений протягом 6 місяців після перенесеної гострої діареї інфекційної або неінфекційної етіології, свідчить, що майже в половині випадків після гострої діареї, яка потребувала госпіталізації в стаціонар, спостерігається розвиток функціональних порушень кишечника. У 55,3 % пацієнтів були періодично рідкі випорожнення, а в 42,6 % — абдомінальний біль. Ці порушення були пов'язані з етіологією перенесеної гострої діареї. Так, діти, які перенесли гострий бактеріальний ентероколіт (I група), частіше (13 із 18) мали скарги на рецидивуючий абдомінальний біль порівняно з дітьми II групи (3 із 11; OR = 5,3, DI 1,02–27,80, $p = 0,05$), а також III групи (2 із 11; OR = 9,0, DI 1,46–55,50, $p = 0,02$) та IV групи (2 із 7; OR = 5,0, DI 0,74–9,37, $p = 0,1$). Також часто у дітей I групи виникали скарги на рідкі випорожнення

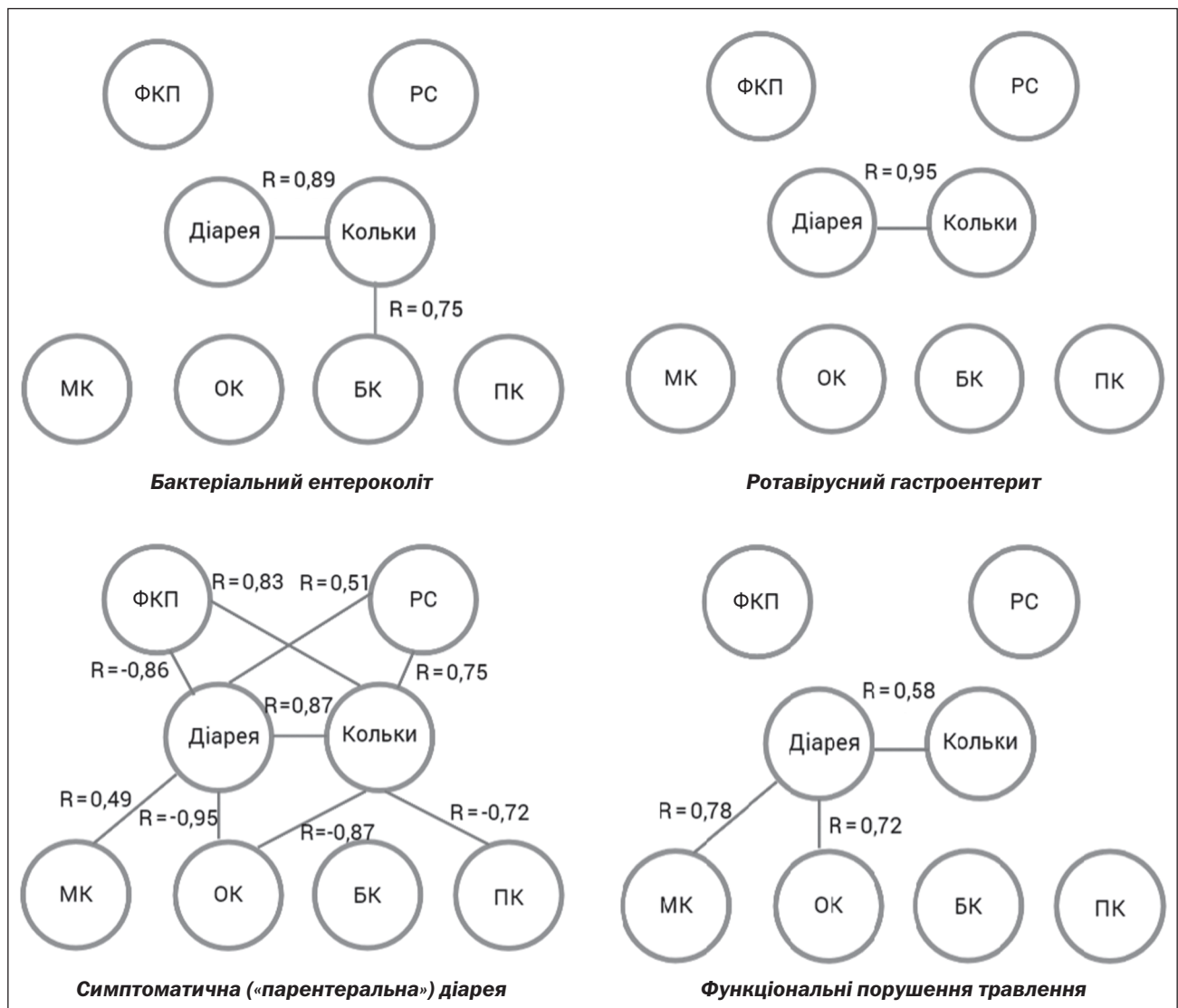


Рисунок 1. Коефіцієнти парної кореляції (R) між варіабельністю копрологічних показників під час перебування в стаціонарі у дітей з гострими діареями та скаргами на рідкі випорожнення та рецидивуючий абдомінальний біль у балах за даними 6-місячного катамнезу

Примітки: ФКП — фекальний кальпротектин; РС — редуруючі субстанції; МК — молочна кислота; ОК — оцтова кислота; БК — бутирова (масляна) кислота; ПК — пропіонова кислота.

(14 із 18) порівняно з меншою частотою розладів у дітей II групи (6 із 11; OR = 5,3, DI 1,02–27,80, $p = 0,05$), III групи (4 із 11; OR = 5,3, DI 1,02–27,80, $p = 0,05$) та IV групи (2 із 7; OR = 5,3, DI 1,02–27,80, $p = 0,05$).

Виникнення порушень випорожнень та періодичного абдомінального болю в періоді відновлення кишечника у дітей після гострих діарей, ймовірно, об'єднане єдиними патогенетичними механізмами, тому що найчастіше вони виникають разом. Проте у кожному конкретному випадку, як показало дослідження кореляцій, залежно від перенесеного захворювання кишкові розлади формуються дещо різними факторами. За даними кореляційного аналізу, постінфекційні розлади як після бактеріальних, так і після вірусних діарей (I та II групи) формуються незалежно від порушень гідролізу вуглеводів і розладів метаболічної активності мікробіому кишечника за показниками КЛЖК. Натомість функціональні порушення у дітей, які виникли після симптоматичної («парентеральної») діареї (III група), пов'язані численними прямими зв'язками із ступенем запалення та мальабсорбції. Водночас у цих дітей мають значення перенесена гіпоксія кишечника (прямі кореляції з рівнем МК) та значні відхилення метаболічної активності мікроорганізмів кишечника з розвитком дефіциту оцтової та пропіонової кислот як важливих компонентів енергетичного забезпечення ентеро- та колоноцитів [15]. Діарейний синдром, який залишався у дітей з функціональними порушеннями травлення (IV група), пояснювався перенесеним гіпоксичним станом і накопиченням оцтової кислоти, яка в цьому разі виступала як стимулятор перистальтики [16]. Отримані результати свідчать про розвиток насамперед складних порушень моторики кишечника після інфекційних (вірусних або бактеріальних) діарей. На противагу цьому можливими провідними механізмами постдіарейних розладів у хворих на симптоматичну діарею та функціональні розлади травлення були інтенсивність запалення за даними ФКП, мальдигестія вуглеводів з накопиченням РС, гіпоксичний стан слизової кишечника та порушення функціонування кишкового мікробіому за показниками МК та КЛЖК.

Таким чином, інформація щодо етіології гострої діареї (інфекційна або неінфекційна) та досліджених копрологічних маркерів може бути використана для прогнозу стану відновлення здоров'я дітей після перенесеної гострої діареї.

Висновки

1. Після перенесеної гострої діареї, яка потребувала госпіталізації, у дітей віком 6–24 місяці за даними піврічного катамнезу повне відновлення функції кишечника відбулось лише у половині випадків.

2. Скарги батьків на періодичні або майже постійні рідкі випорожнення та/або періодичний доброякісний абдомінальний біль у дітей найчастіше виникали після перенесеного бактеріального ентероколіту (відповідно у 78 та 55 %) порівняно з ротавірусним ентероколітом (у 55 та 27 %), симптоматичною («парентеральною»)

діареєю (у 36 та 18 %) або функціональними порушеннями травлення (29 %).

3. Між частотою розвитку та інтенсивністю функціональних порушень кишечника як наслідків перенесеного бактеріального ентероколіту, так само як і після ротавірусного гастроентериту, та рівнями ФКП, РС, МК та КЛЖК не виявлено суттєвих асоціацій.

4. На противагу цьому у дітей, які були госпіталізовані з симптоматичною («парентеральною») діареєю, що виникла на тлі позакишкових інфекційно-запальних захворювань, залишкові явища з боку кишечника (діарея та абдомінальний біль) були асоційовані із ступенем підвищення ФКП (відповідно $R = 0,83$ та $0,86$, $p < 0,05$), РС ($R = 0,75$ та $0,87$, $p < 0,05$), МК ($R = 0,49$, $p = 0,05$) та зниженням ОК ($R = -0,87$ та $-0,90$, $p < 0,01$) та ПК ($R = -0,72$, $p < 0,05$) під час госпіталізації.

5. Діарея як прояв функціонального порушення травлення у віддаленому періоді спостереження характеризувалась найбільш сприятливим перебігом. Нечисленні випадки скарг на персистенцію рідких випорожнень були асоційовані з порушеннями метаболічної активності кишкової мікрофлори, насамперед з накопиченням у кишковому вмісті ОК.

Перспективи подальших досліджень. Одержані дані дозволяють використати обрані копрологічні показники для розробки методів прогнозування стану здоров'я дітей у найближчому періоді після перенесеної діареї, а також диференційовано обирати терапію залежно від переважання несприятливих механізмів розвитку порушень функції кишечника.

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

Список літератури

1. Walker C. et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea. *Lancet (London, England)*. 2013. Vol. 381. Issue 9875. P. 1405–1416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60222-6).
2. Zakordonets L.V. Сучасні підходи до антибактеріальної терапії гострих кишкових інфекцій. *Actual Infectology*. 2018. Vol. 6. Issue 3. P. 119–123. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.6.3.2018.136643>.
3. Незгода І.І., Асауленко А.А., Князева В.І. Особливості клінічного перебігу норовірусної інфекції у дітей. *Інфекційні хвороби*. 2016. Т. 3. С. 47–50. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2016.3.6889>.
4. Hemphill A., Müller N., Müller J. Comparative Pathobiology of the Intestinal Protozoan Parasites *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, and *Cryptosporidium parvum*. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2019. Vol. 8. Issue 3. P. 116. <https://doi.org/10.3390/pathogens8030116>.
5. Tack J. Functional diarrhea. *Gastroenterology clinics of North America*. 2012. Vol. 41. Issue 3. P. 629–637. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2012.06.007>.
6. Mellick L.B., Murray C., Kalra S. "Parenteral" Diarrhea Associated With Pediatric Urinary Tract Infections: A Retrospective Chart Review. *Pediatric Emergency Care*. 2022. Vol. 38. Issue 8. P. e1489–e1492. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000002717>.

7. CaJacob N.J., Cohen M.B. Update on Diarrhea. *Pediatrics in Review*. 2016. Vol. 37. Issue 8. P. 313-322. <https://doi.org/10.1542/pir.2015-0099>.
8. Nelson A.M. et al. Disruption of the human gut microbiota following Norovirus infection. *PloS One*. 2012. Vol. 7. Issue 10. P. e48224. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048224>.
9. Майданник В.Г. Римські критерії IV (2016): що нового. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. Т. 10(1). С. 9-18.
10. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology. Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016. S0016-5085(16)00223-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
11. Saps M. et al. Post-infectious functional gastrointestinal disorders in children. *The Journal of Pediatrics*. 2008. Vol. 152. Issue 6. P. 812-816. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.11.042>.
12. Langshaw A.H. et al., Sobreposición entre los trastornos funcionales de dolor abdominal y enfermedades orgánicas en niños. Overlap between functional abdominal pain disorders and organic diseases in children. *Revista de Gastroenterología de Mexico (English)*. 2018. Vol. 83. Issue 3. P. 268-274. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2018.02.002>.
13. Pensabene L. et al., Post-Infectious Functional Gastrointestinal Disorders Study Group of Italian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Postinfectious functional gastrointestinal disorders in children: a multicenter prospective study. *The Journal of Pediatrics*. 2015. Vol. 166. Issue 4. P. 903-7.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.050>.
14. Палій І.Г. Діарейний синдром: сучасні принципи діагностики та фармакологічної корекції. *Гастроентерологія*. 2010. Т. 11–12. С. 240–241.
15. Markowiak-Kopeć P., Ślizewska K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome. *Nutrients*. 2020. Vol. 12. Issue 4. P. 1107. <https://doi.org/10.3390/nu12041107>.
16. Flint H.J., Duncan S.H., Scott K.P., Louis P. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2015. Vol. 74. P. 13-22. <https://doi.org/10.1017/S0029665114001463>.

Отримано/Received 17.08.2022

Рецензовано/Revised 26.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 05.09.2022 ■

Information about authors

Bilykh V.M., PhD student, Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Mayakovsky ave., 26, Zaporizhzhia, 69035, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9873-2028>

Ivanko Oleg, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Mayakovsky ave., 26, Zaporizhzhia, 69035, Ukraine; e-mail: io@ukr.net; phone: +38 (067) 9971256; <https://orcid.org/0000-0001-7655-5529>

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.

V.M. Bilykh, O.G. Ivanko

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Intestinal disorders after acute diarrhea in young children and their coprological predictors

Abstract. Background. After acute diarrhea in young children, intestinal disturbances and even chronic functional intestinal diseases may occur. To date, no pathogenetically based criteria have been found that would indicate the probability of chronic intestinal disorders, just as the mechanisms of their occurrence after acute diarrhea have not been fully elucidated. The objective: to evaluate the frequency and nature of bowel disorders in children of the younger age group within 6 months after a stay in hospital for acute diarrhea and to establish their relationship with coprological indicators — fecal calprotectin (FCP), the content of carbohydrates (reducing substances, RS), lactic acid (LA) and short-chain fatty acids (SCFA) — acetic, propionic and fatty (butyric). **Materials and methods.** The study involved 47 children aged 6–24 months who were hospitalized for acute diarrhea. Acute enterocolitis (group I) was diagnosed in 18 patients and was caused by *Campylobacter jejuni* in 12 cases, *Escherichia coli* O-18 and *Escherichia coli* O-44 in 3, *Salmonella enteritidis* in 2 and *Yersinia enterocolitica* in one case. Rotaviral gastroenteritis (group II) was diagnosed in 11 patients. Another 11 children had acute symptomatic (parenteral) diarrhea (group III) against the background of intestinal infection — acute otitis, pneumonia, pyelonephritis. In 7 children, diarrhea was classified as functional digestive disorder (group IV). Routine clinical tests were supplemented with an examination of feces for the presence of intestinal parasites, *Clostridium difficile* A/B toxins, adenoviruses, human hemoglobin, RS, FCP, SCFA

and LA. **Results.** Six-month follow-up established that 14 of 18 children in group I had permanent or temporary loose stools. These complaints in 13 cases were combined with episodes of abdominal pain similar to intestinal colic. The same complaints were much less frequent in children of group II (6 and 3 of 11, respectively), group III (4 and 2 of 11) and group IV (only in 2 of 7 children). The rank correlation analysis did not reveal any significant relationships between the intensity and duration of complaints and FCP, RS, LA, and SCFA in patients of groups I and II. On the contrary, in group III, there were multiple correlations of complaints with FCP, RS, LA, and SCFA. In group IV, the association of loose stools with an increase in LA and acetic acid has been found. **Conclusions.** According to the 6-month follow-up, 57 % of young children with acute diarrhea complained of loose stools and/or recurrent abdominal pain after discharge from the hospital. Most often, intestinal disorders were detected in children who had acute bacterial enterocolitis. There were no correlations between the intensity of post-infectious (bacterial or viral) disorders with FCP, RS, LA and SCFA during hospitalization. In contrast, such associations were numerous in children with symptomatic (parenteral) and functional diarrhea. It was suggested that the studied coprological parameters can be used to predict the state of the intestine after acute diarrhea.

Keywords: children; acute diarrhea; fecal calprotectin; reducing substances; lactic acid; short-chain fatty acids; follow-up

УДК 546.23:612.017

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.6.2022.1531>Гончарова О.А.¹, Паньків В.І.², Паньків І.В.³¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна²Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна³Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Оцінка забезпечення селеном у підлітків, які проживають у сільській місцевості

Резюме. *Вступ.* Установлено, що дефіцит селену є одним із чинників ризику розвитку тиреоїдної патології, у тому числі аутоімунної. Доказова база цього твердження містить дані стосовно поєднання низького рівня селену в організмі зі збільшенням об'єму щитоподібної залози (ЩЗ), гетерогенністю та наявністю гіпоехогенності, які є ультрасонографічними ознаками тиреоїдної лімфоїдної інфільтрації. З огляду на те, що мешканці сільської місцевості вживають переважно овочі та фрукти місцевого походження та воду з місцевих джерел, рівні селену в них значною мірою відображають забезпеченість цим мікроелементом на конкретних територіях. **Мета.** Визначити ступінь забезпеченості селеном дівчаток-підлітків сільської місцевості Запорізької та Харківської областей України. **Матеріали та методи.** Досліджено рівень селену у волоссі дівчаток-підлітків віком 13–15 років. Вимірювання проведено за допомогою атомно-абсорбційного спектрометра ICE 3500 (Thermo Fisher Scientific, США). За нормальні показники приймали вміст селену понад 0,8 мкг/г. **Результати.** Встановлено, що вміст селену у волоссі обстежених дівчаток був нижчий від референтних значень у 15 із 16 мешканок Запорізької області (93,6 %), у 16 із 18 — Балаклійського району (88,9 %) та в усіх обстежених дівчаток із Чугуївського району Харківської області (100,0 %). При цьому рівні медіани і мінімальних значень забезпеченості селеном в усіх групах обстежених були меншими від нижчого порогу референтних норм щодо забезпеченості селеном. У 12 з 16 обстежених I групи (75,0 %), 9 з 12 обстежених II групи (75,0 %) та 14 з 18 обстежених III групи (77,77 %) розміри ЩЗ перевищували вікову норму. **Висновки.** Результати проведеного дослідження свідчать, що в дівчаток-підлітків, які мешкають на сільських територіях Запорізької і Харківської областей, спостерігається висока частота дефіциту селену, на тлі якого у більшості з обстеженого контингенту відзначається збільшення об'єму ЩЗ. Такі дані потребують забезпечення регулярного контролю за станом здоров'я підлітків вказаних місцевостей із обов'язковою участю ендокринологів. Крім того, є потреба в розробці особливих організаційних заходів, які б забезпечили своєчасне виявлення дітей із дефіцитом селену з раціональним графіком їх подальшого обстеження.

Ключові слова: селен, щитоподібна залоза, забезпечення, діти, сільське населення

Вступ

На сьогодні встановлено, що дефіцит селену є одним із чинників ризику розвитку тиреоїдної патології, у тому числі аутоімунної [1]. Доказова база цього твердження містить дані стосовно поєднання низького рівня селену в організмі зі збільшенням об'єму щитоподібної залози (ЩЗ), гетерогенністю та наявністю гі-

поехогенності, які є ультрасонографічними ознаками тиреоїдної лімфоїдної інфільтрації [2].

Важливість селену для ендокринної системи демонструє той факт, що в ендокринних тканинах, насамперед у ЩЗ і гіпофізі, зберігається відносно високий його вміст навіть за вираженого дефіциту селену в харчуванні [3]. Проведеними плацебо-контрольованими

клінічними дослідженнями встановлено, що призначення достатньої кількості селену (200 мкг/добу) покращує клінічний та імунологічний статус пацієнтів із аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) [1, 4]. Власний досвід також свідчить про позитивний вплив селеновмісних препаратів на стан імунної системи жінок, хворих на АІТ [5–7].

З огляду на те, що мешканці сільської місцевості вживають переважно овочі та фрукти місцевого походження та воду з місцевих джерел, рівні селену в них значною мірою відображають забезпеченість цим мікроелементом на конкретних територіях. Проживання дітей і підлітків на територіях із дефіцитом селену є чинником розвитку в них як тиреоїдної патології (насамперед аутоімунної природи), так і репродуктивних порушень [8].

Усе вищенаведене зумовлює актуальність проблеми вивчення забезпеченості селеном дівчаток-підлітків, які мешкають на різних сільських територіях України.

Мета. Визначити ступінь забезпеченості селеном дівчаток-підлітків сільської місцевості Запорізької та Харківської областей України.

Матеріали та методи

Досліджено рівень селену у волосі дівчаток-підлітків віком 13–15 років. Учасниці мешкали не менше десяти років у селі Пологи Запорізької області (n = 16, I група), у Чугуївському (n = 12, II група) і Балаклійському (n = 18, III група) районах Харківської області і були відібрані випадковим методом.

Вимірювання проведено за допомогою атомно-абсорбційного спектрометра ICE 3500 (Thermo Fisher Scientific, США). Волосся відбирали у вигляді пучка товщиною із сірник (≈ 5 мкг) та обрізали ножицями біля кореня. За нормальні показники приймали вміст селену понад 0,8 мкг/г [9].

Визначення рівня селену саме у волосі обрано з двох причин. По-перше, цей показник є більш незалежним, ніж рівень у крові, від випадкових змін складу їжі; по-друге, спосіб є неінвазивним і безпечним.

Розмір ЩЗ, функціонування якої також залежить від забезпеченості селеном, визначали за даними ультразвукового дослідження (УЗД). УЗД ЩЗ проводилось у режимі реального часу за допомогою медичного ультразвукового сканера ECHOCAMERA — USI-137-SSD-1100, укомплектованого датчиком із робочою частотою 7,5 МГц.

Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (протокол № 4 від 08.06.2021).

Результати наведено у вигляді медіани кожного ряду, мінімального та максимального значення, а також розраховано середнє значення (M) і помилка середньої (m). Для оцінки вірогідності відмінностей між показниками використано t-критерій Стюдента. Вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

Встановлено, що вміст селену у волосі обстежених дівчаток був нижчий від референтних значень у 15 із 16 мешканок Запорізької області (93,6 %), у 16 із 18 — Балаклійського району (88,9 %) та в усіх обстежених дівчаток із Чугуївського району Харківської області (100,0 %). У табл. 1 наведено дані стосовно медіани, мінімального та максимального рівня селену у волосі дівчаток — мешканок вказаних територій.

При цьому рівні медіани і мінімальних значень забезпеченості селеном у всіх групах обстежених були меншими від нижчого порогу референтних норм щодо забезпеченості селеном. Максимальні рівні селену знаходилися у межах норми лише у мешканок Запорізької області. На території Чугуївського району вміст селену фактично знаходився на межі мінімальних нормальних значень. Крім того, звертає на себе увагу, що на обох досліджених територіях Харківської області відзначалися невеликі розбіжності (коридор) між мінімальними та максимальними значеннями. Цей факт вказує на монотонність показників на відміну від отриманих результатів у дівчаток, які мешкають у Запорізькій області.

Середньостатистичні показники вмісту селену у волосі в усіх трьох обстежених групах були істотно знижені, причому більшою мірою в Балаклійському районі Харківської області (табл. 2).

Важливість достатньої забезпеченості селеном для ЩЗ підтверджується тим фактом, що 1 см³ тканини цієї залози містить більше селену, ніж будь-яка інша тканина організму [10]. Порушення процесів фізіологічного функціонування ЩЗ проявляється у тому числі збільшенням її розмірів. Цей факт обумовив доцільність дослідження об'єму ЩЗ в обстеженій групі дівчаток-підлітків віком 13–15 років. У них, за даними літератури, нормальним вважається об'єм ЩЗ, який не перевищує 11,2 см³ [11].

Таблиця 1. Рівні селену у волосі дівчаток-підлітків — мешканок різних сільських територій

Група обстежених	Територія проживання	n	Медіана рівня селену, мкг/г	Мінімальний та максимальний рівень селену, мкг/г	Δ розбіжностей
I	с. Пологи, Запорізька обл.	16	0,18	0,10–2,2	2,1
II	Чугуївський р-н, Харківська обл.	12	0,28	0,11–0,87	0,76
III	Балаклійський р-н, Харківська обл.	18	0,32	0,10–0,63	0,53

Було встановлено, що в 12 з 16 обстежених I групи (75,0 %), 9 з 12 обстежених II групи (75,0 %) та 14 з 18 обстежених III групи (77,77 %) розміри ЩЗ перевищували вікову норму (табл. 3).

Обговорення

Результати фундаментальних досліджень з біохімії, молекулярної фармакології та клінічної медицини дозволяють стверджувати, що під час профілактики і лікування захворювань ЩЗ, а також інших йододефіцитних станів слід брати до уваги нерозривний зв'язок обміну йоду в організмі з метаболізмом інших мікроелементів, насамперед селену як основного молекулярного синергіста йоду, що має важливе значення у функціонуванні ЩЗ [12]. На сьогодні доведено, що дефіцит селену належить до чинників розвитку захворювань ЩЗ. Найбільша кількість досліджень останніх років присвячена вивченню ролі дефіциту селену в розвитку автоімунних захворювань ЩЗ, зокрема автоімунного тиреоїдиту, хвороби Грейвса, ендокринної офтальмопатії, а також оцінці ефективності застосування селеновмісних препаратів при цих патологічних станах [13].

Зниження рівня селену в сироватці крові асоціюється з такими патологічними змінами в ЩЗ, як збільшення її об'єму, наявність гіпоехогенності — ультрасонографічної ознаки лімфоїдної інфільтрації ЩЗ, вузлових або колоїдних утворень [14]. Крім того, селен бере участь в антиоксидантному захисті тиреоцитів та активації тиреоїдних гормонів, регулює процеси апоптозу.

Україна як континентальна держава зазнає постійного впливу дефіциту селену в ґрунті [5]. У сільському

господарстві використовуються синтетичні добрива на основі сірки та фосфору, які ще більше збіднюють ґрунт за вмістом селену. Саме тому ліквідувати дефіцит цього мікроелемента за допомогою продуктів харчування практично неможливо. Згідно з рекомендацією Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США, організм дорослої людини потребує у середньому 70 мкг/добу селену для чоловіків і 55 мкг/добу для жінок. Більшістю дослідників споживання до 350–400 мкг селену розглядається як безпечна добова доза [15].

Згідно з даними європейського дослідження, показник рівня селену в сироватці крові перебував у межах 63–100 мкг/л (при нормі 120 мкг/л), що відповідає помірному дефіциту селену на європейському континенті [16]. Дослідження цього питання, проведені на регіональному рівні, підтвердили дефіцит селену у Волинській, Івано-Франківській, Сумській, Чернігівській і Київській областях [17, 18]. Проблема полягає також у вкрай низькій інформованості населення про існування дефіциту селену та його наслідки щодо впливу на функцію ЩЗ і організм загалом. Поеднаний дефіцит йоду та селену посилює проблему йодної недостатності в Україні, що знаходить своє відображення в структурі захворюваності ЩЗ: на сьогодні спостерігають збільшення частоти не лише гіпертрофічних і гіперпластичних процесів у ЩЗ, а й автоімунних тиреопатій [19].

Висновки

Результати проведеного нами дослідження свідчать, що в дівчаток-підлітків, які мешкають на сільських територіях Запорізької і Харківської областей, спосте-

Таблиця 2. Рівні селену у волоссі дівчаток-підлітків — мешканок сільських територій Харківської та Запорізької областей

Група обстежених	Територія проживання	n	Рівні селену, М ± m, мкг/г
I	с. Пологи, Запорізька обл.	16	0,38 ± 0,18
II	Чугуївський р-н, Харківська обл.	12	0,37 ± 0,03*
III	Балаклійський р-н, Харківська обл.	18	0,28 ± 0,03*

Примітка: * — вірогідність відмінностей з показниками I групи при p < 0,05.

Таблиця 3. Об'єм щитоподібної залози дівчаток-підлітків — мешканок сільських територій Харківської та Запорізької областей, за даними УЗД (см³)

Група обстежених	Територія проживання	n	Медіана об'єму ЩЗ, см³	Мінімальний та максимальний об'єм, см³	Відсоток дівчаток із збільшенням об'єму ЩЗ
I	с. Пологи, Запорізька обл.	16	12,14	6,3–16,4	75,0
II	Чугуївський р-н, Харківська обл.	12	11,78	6,5–15,9	75,0
III	Балаклійський р-н, Харківська обл.	18	12,93	6,2–16,1	77,7

рігається висока частота дефіциту селену, на тлі якого у більшості з обстеженого контингенту відзначається збільшення об'єму ЩЗ.

Такі дані потребують забезпечення регулярного контролю за станом здоров'я підлітків вказаних місцевостей із обов'язковою участю ендокринологів.

Крім того, є потреба у розробці особливих організаційних заходів, які б забезпечили своєчасне виявлення дітей із дефіцитом селену з раціональним графіком їх подальшого обстеження.

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

Внесок кожного з авторів у написання статті. Гончарова О.А. — концепція і дизайн, збір даних, аналіз літератури, аналіз та інтерпретація даних, написання тексту, редагування; Паньків В.І. — концепція і дизайн, аналіз та інтерпретація даних, написання тексту, остаточне затвердження статті; Паньків І.В. — збір даних, аналіз літератури, аналіз та інтерпретація даних, редагування.

Список літератури

1. Winther K.H., Rayman M.P., Bonnema S.J., Hegedüs L. Selenium in thyroid disorders — essential knowledge for clinicians. *Nature reviews. Endocrinology*. 2020. 16(3). 165-176. DOI: 10.1038/s41574-019-0311-6. PMID: 32001830.
2. Kravchenko V.I., Grossman A.B., Rakov O.V., Kovzun O.I., Pankiv V.I., Simurov O.V. Selenium supply and thyroid condition in Graves' disease in the region of iodine deficiency. *Problems of Endocrine Pathology*. 2021. 1. 26-33. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2021.1.04>.
3. Kobayashi R., Hasegawa M., Kawaguchi C., Ishikawa N., Tomiwa K., Shima M., Nogami K. Thyroid function in patients with selenium deficiency exhibits high free T4 to T3 ratio. *Clin. Pediatr. Endocrinol*. 2021. 30(1). 19-26. doi: 10.1297/cpe.30.19.
4. Hu Y., Feng W., Chen H., Shi H., Jiang L., Zheng X., Liu X., et al. Effect of selenium on thyroid autoimmunity and regulatory T cells in patients with Hashimoto's thyroiditis: A prospective randomized-controlled trial. *Clin. Transl. Sci*. 2021. 14(4). 1390-1402. doi: 10.1111/cts.12993.
5. Goncharova O.A., Karachentsev Yu.I. Autoimmune thyroid disease. K.: Publisher Zaslavsky A.Yu., 2017. 212 p. (in Russian)
6. Shidlovsky V.O., Pankiv V.I. Autoimmune thyroiditis in the new reality. Ternopil: TNMU, 2021. 278 p. (in Ukrainian)
7. Pankiv I. Prevalence of autoimmune thyroiditis among women with vitamin D deficiency. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2017. 13(5). 336-339. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.5.2017.110023> (in Ukrainian)
8. Hubalewska-Dydejczyk A., Duntas L., Gilis-Januszewska A. Pregnancy, thyroid, and the potential use of selenium. *Hormones (Athens)*. 2020. 19(1). 47-53. doi: 10.1007/s42000-019-00144-2.
9. Tortelly Costa V.D., Melo D.F., Matsunaga A.M. The Relevance of Selenium to Alopecias. *Int. J. Trichology*. 2018. 10(2). 92-93. doi: 10.4103/ijt.ijt_37_17. PMID: 29769785; PMCID: PMC5939011.
10. Ventura M., Melo M., Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int. J. Endocrinol*. 2017. 2017. 1297658. doi: 10.1155/2017/1297658. PMID: 28255299; PMCID: PMC5307254.
11. García-Ascaso M.T., Ares Segura S., Ros Pérez P., Piñeiro Pérez R., Alfageme Zubillaga M. Thyroid Volume Assessment in 3-14 Year-Old Spanish Children from an Iodine-Replete Area. *Eur. Thyroid J*. 2019. 8(4). 196-201. doi: 10.1159/000499103. PMID: 31602362; PMCID: PMC6738148.
12. Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2015. 22(5). 392-401. doi: 10.1097/MED.0000000000000190. PMID: 26313901.
13. Pashkovska N. Selenium and autoimmune thyroid disorders. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2017. 13(1). 33-38. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.1.2017.96753>.
14. Szeliga A., Czyżyk A., Niedzielski P., Mleczyk M., Maciejewski A., Dorszewska J., Łęcka K. Assessment of serum selenium concentration in patients with autoimmune thyroiditis in Poznan district. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2018. 45(268). 150-153. PMID: 30371648.
15. Lönnerdal B., Vargas-Fernández E., Whitacre M. Selenium fortification of infant formulas: does selenium form matter? *Food Funct*. 2017. 8(11). 3856-3868. doi: 10.1039/c7fo00746a. PMID: 28991311.
16. Stoffaneller R., Morse N.L. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients*. 2015. 7(3). 1494-537. doi: 10.3390/nu7031494. PMID: 25734564; PMCID: PMC4377864.
17. Filonenko M., Zhuravlyova L., Sokolnikova N. Correlation of cardiac biomarkers with the levels of selenium and antioxidant enzymes in patients with acute myocardial infarction and a history of hypertension. *Wiad. Lek*. 2022. 75(2). 362-365. PMID: 35307659.
18. Stabnikova O., Antoniuk M., Stabnikov V., Arsen'eva L. Ukrainian Dietary Bread with Selenium-Enriched Soya Malt. *Plant Foods Hum. Nutr*. 2019. 74(2). 157-163. doi: 10.1007/s11130-019-00731-z. PMID: 31020517.
19. Tarashchenko Yu.M., Kovalenko A.E., Kravchenko V.I., Kovzun O.I., Simurov O.V. Iodine and selenium deficiency in the pathogenesis of thyroid goiter transformation and thyroid autoimmune disorders (literature review and results of own research). *Endokrynologia*. 2020. 25 (4). 297-304. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.297 (in Ukrainian).

Отримано/Received 11.08.2022

Рецензовано/Revised 22.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 05.09.2022 ■

Information about authors

Olga Goncharova, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: oagoncharova18@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5864-5686>

Volodymyr Pankiv, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky Descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Ivan Pankiv, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: ip@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5576-636X>

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. O.A. Goncharova — concept and design, data collection, literature review, data analysis and interpretation, writing the text, editing; V.I. Pankiv — concept and design, data analysis and interpretation, writing the text, final approval of the article; I.V. Pankiv — data collection, literature review, data analysis and interpretation, editing.

O.A. Goncharova¹, V.I. Pankiv², I.V. Pankiv³

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Assessment of selenium supply in adolescents living in a rural area

Abstract. Background. It has been found that selenium deficiency is one of the risk factors for the development of thyroid pathology, in particular autoimmune one. The evidence base for this statement includes the association of low selenium levels with enlarged thyroid gland, heterogeneity, and the presence of hypoechogenicity, which are ultrasonographic signs of thyroid lymphoid infiltration. Given that the inhabitants of rural areas consume mainly vegetables and fruits of local origin and water from local sources, the levels of selenium in them largely reflect the supply of this trace element in specific territories. Aim: to determine the degree of selenium availability of adolescent girls in rural areas of Zaporizhzhia and Kharkiv regions of Ukraine. **Materials and methods.** The level of selenium was studied in the hair of adolescent girls aged 13–15 years. Measurements were made using an atomic absorption spectrometer ICE 3500 (Thermo Fisher Scientific, USA). Selenium content of more than 0.8 µg/g was considered normal. **Results.** It was found that selenium level in the hair was lower than the reference values in 15 of 16 residents of Zaporizhzhia region (93.6 %),

in 16 of 18 residents of the Balakliia district (88.9 %) and in all the examined girls from Chuhuiiv district of Kharkiv region (100.0 %). At the same time, the median and minimum levels of selenium supply in all groups of patients were lower than the lower threshold of reference norms. In 12 of 16 examinees in group I (75.0 %), 9 of 12 in group II (75.0 %) and 14 of 18 in group III (77.77 %), thyroid sizes exceeded the age norm. **Conclusions.** The results of the research show that adolescent girls living in rural areas of Zaporizhzhia and Kharkiv regions have a high frequency of selenium deficiency against the background of which the majority of the examined patients has increased thyroid volume. Such data require regular monitoring of the health of adolescents in the specified areas with the mandatory participation of endocrinologists. In addition, there is a need to develop special organizational measures that would ensure timely detection of children with selenium deficiency with a rational schedule for their further examination.

Keywords: selenium; thyroid gland; supply; children; rural population



УДК 616.43:616.8-055.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.6.2022.1532>

Сорокман Т.В., Хлуновська Л.Ю., Колєсник Д.І., Остапчук В.Г.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Фізіологічна роль та діагностичне значення антимюллерового гормона в педіатрії

Резюме. Актуальність. Антимюллерів гормон (АМГ) сьогодні набув популярності як маркер оваріального резерву. Важливим є визначення місця і ролі АМГ у дітей. **Мета роботи:** провести аналіз даних наукової літератури щодо ролі АМГ у педіатричній практиці. **Матеріали та методи.** Автори провели огляд літератури в PubMed, обмежившись статтями англійською мовою та оновленням пошуку в лютому 2022 року. Пошуковим терміном був «антимюллерів гормон». Загалом було виявлено 437 рукописів, включаючи 37 оглядових статей. Поступово звузили пошук із фільтрами клінічних досліджень та систематичних оглядів до 75 статей. Потім списки літератури оригінальних та оглядових статей були перевірені для забезпечення повноти огляду. АМГ відповідає за диференціювання гонад, проковує регресію мюллерових проток у плода чоловічої статі, корелює з каріотипом, статевим розвитком, рівнем лютеїнізуючого гормону, фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ), а його рівні в сироватці відображають резерв яєчників навіть у дитинстві. Рівень АМГ у сироватці крові високий від внутрішньоутробного періоду до статевого дозрівання. У постнатальному періоді секреція АМГ яєчками стимулюється ФСГ і сильно пригнічується андрогенами. АМГ має клінічну цінність як маркер тестикулярної тканини в чоловіків із відмінностями в статевому розвитку та крипторхізмом, а також при оцінці персистуючого синдрому мюллерової протоки. Визначення АМГ є корисним для оцінки функції статевих залоз без необхідності проведення стимуляційних тестів й орієнтує лікаря при встановленні етіологічного діагнозу дитячого чоловічого гіпогонадізму. У жінок АМГ використовується як прогностичний маркер оваріального резерву та фертильності. Використання критеріїв, розроблених для дорослих жінок, є проблематичним для дівчат-підлітків, оскільки клінічні ознаки, пов'язані із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), є нормальними явищами статевого дозрівання. АМГ може бути використаним як додатковий критерій у діагностиці СПКЯ у підлітків. Однак відсутність міжнародного стандарту для АМГ обмежує порівняння між аналізами АМГ. **Висновки.** АМГ має широку клінічну діагностичну корисність у педіатрії, але інтерпретація часто є складною та має здійснюватися в контексті не лише віку та статі, а й стадії розвитку та статевого дозрівання дитини. Визнання ролі АМГ за межами розвитку та дозрівання статевих залоз може започаткувати нові діагностичні та терапевтичні застосування, які ще більше розширюють його використання в педіатричній практиці.

Ключові слова: антимюллерів гормон; підлітки; огляд

Фізіологія антимюллерового гормона: теоретична основа

У середині ХХ століття Альфред Йост (A. Jost) в експерименті встановив, що мюллерові протоки незалежно диференціюються в жіночу репродуктивну систему (матку, фаллопієві труби та верхні дві третини піхви) за відсутності секреції яєчок [1]. Після гонадектомії в недиференційованих за статеву ознакою кроликів

дослідники робили пересадку тканини яєчників або яєчок кроликам та спостерігали за розвитком статевих ознак за жіночим чи чоловічим типом відповідно. Зміна парадигми відбулася тоді, коли після гонадектомії та імплантації кристалу тестостерону вольфові протоки розвивалися, однак не було регресу в розвитку мюллерових проток. Було зроблено висновок, що є інший фактор, який відповідає за диференціювання гонад та

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

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

Для кореспонденції: Сорокман Таміла Василівна, доктор медичних наук, професор, кафедра педіатрії та медичної генетики, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: t.sorokman@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 664-26-67.

For correspondence: Tamila V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; phone +38 (050) 664-26-67.

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

отримав назву «інгібітор Мюллера». На сьогодні він має назву «антимюллерів гормон» (АМГ; АМН) [2].

Основними джерелами секреції АМГ є клітини Сертолі сім'яників та клітини гранульози яєчників. Експресія АМГ та селективно зв'язуючого рецептора АМГ (АМГР 2) виявлена в інших органах, зокрема в простаті, легенях, гіпофізі [3]. У зв'язку з цим можна припустити, що біологічні ефекти АМГ набагато ширші.

В ембріональних клітинах Сертолі експресія АМГ розпочинається з 8-го тижня вагітності протягом короткого проміжку часу, коли мюллерові протоки реагують на його дію, що призводить до необоротної регресії мюллерових проток до 9-го тижня. АМГ продовжує вироблятися в плода впродовж усієї вагітності, незважаючи на підвищення рівня тестостерону, оскільки клітини Сертолі в плода не експресують андрогенні рецептори [4]. Після тимчасового зниження в постнатальному періоді рівні АМГ підвищуються і продовжують залишатися відносно високими в чоловіків 2-ї і 3-ї стадії статевого дозрівання, коли рівні тестостерону в яєчках починають зростати. Середній рівень АМГ у осіб чоловічої статі у 2–3 рази вищий, ніж в осіб жіночої статі [5].

У осіб жіночої статі АМГ секретується гранульозними клітинами яєчників преантральних та антральних фолікулів, починаючи з 36-го тижня вагітності [6]. Клітини гранульози яєчників постійно підтримують експресію АМГ протягом репродуктивного періоду життя. Немає єдиної думки щодо діаметра фолікулів, які можуть виділяти АМГ: від 4 до 8 мм або навіть 9 мм [7]. Крім того, фолікули, що ростуть, вивільняють АМГ до тих пір, поки не досягають певного розміру і стадії розвитку під дією екзогенного фолікулостимулюючого гормону (ФСГ; FSH) [8]. Коли фолікули стають досить великими, щоб їх можна було вибрати як домінуючий фолікул, транскрипція АМГ зупиняється. При цьо-

му деякі дослідження показали, що експресія АМГ не припиняється повністю, а лише знижується в гранульозних клітинах яєчників після вибору домінуючого фолікула [9]. Максимальна експресія АМГ зберігається в преантральних та малих антральних фолікулах, тоді як експресія в примордіальних, домінуючих та атретичних фолікулах знижується з віком [10] (рис. 1).

Коли фолікул «переростає» діаметр 8 мм, утворення АМГ у ньому різко зменшується. Саме невеликі фолікули діаметром від 5 до 8 мм секретують близько 60 % всього АМГ в організмі жінки. Також було виявлено, що експресія гена АМГ та концентрація АМГ у фолікулярній рідині обернено пропорційна рівню естрадіолу. Можна припустити, що естрадіол як фактор автоімунної регуляції репресує ген АМГ. У результаті домінує саме той фолікул, у якому синтез естрадіолу максимальний, тобто найкращий фолікул.

Передбачається також наявність системи оберненого аутокринного контролю: у фолікулах діаметром менше 8 мм АМГ інгібує синтез естрадіолу, але коли розмір фолікула збільшується, вміст АМГ у ньому різко знижується, завдяки чому підвищується синтез естрадіолу. Естрадіол, секретований домінуючим фолікулом, пригнічує секрецію ФСГ і дозрівання інших фолікулів. При цьому вміст АМГ у фолікулярну фазу циклу не відображає функцію домінуючого фолікула, на відміну від інгібіну В та яєчникових естрогенів, а показує кількість мілких фолікулів, що входять у фазу зростання перед селекцією домінуючого фолікула.

АМГ — димерний глікопротеїн родини трансформуючого фактора росту β (TGF- β), хоча існує тільки один домен, гомологічний іншим членам родини TGF- β , — це 3'-частина п'ятого екзону. Серед багатьох інших білків родини TGF- β є активіни, інгібіни, кісткові морфогенні білки, фактори росту та диференціювання [11]. АМГ впливає на експресію 707 генів. Ген

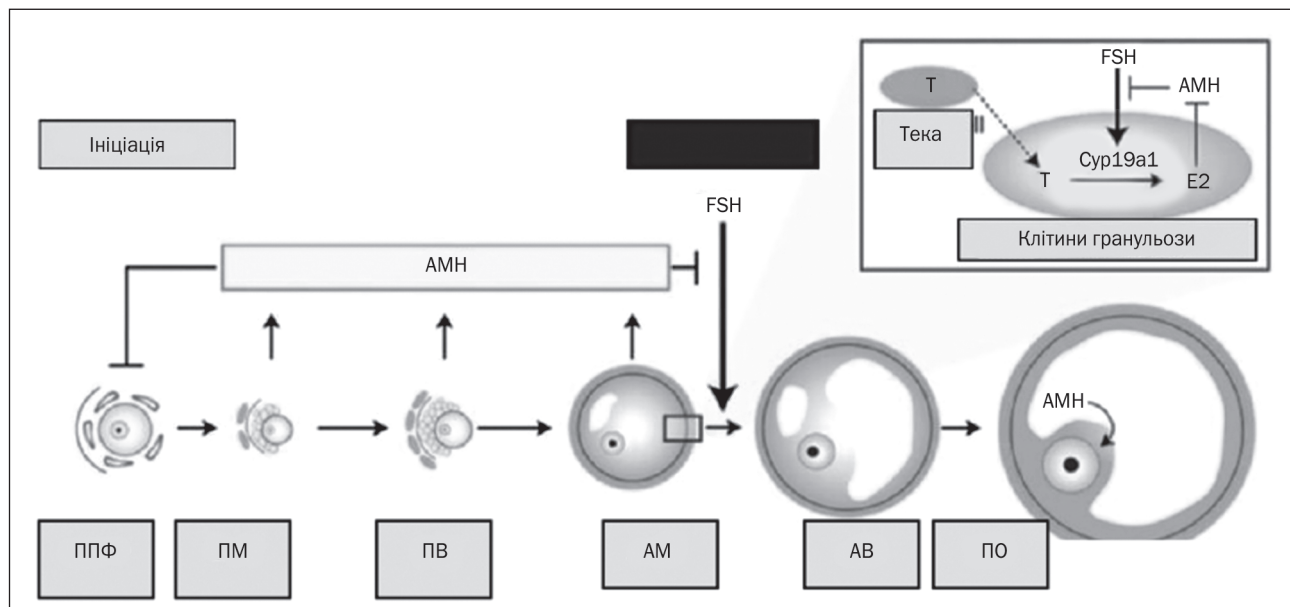


Рисунок 1. Схематична модель дії АМГ в яєчнику. ППФ — примордіальний пул фолікулів; ПМ — преантральний малий; ПВ — преантральний великий; АМ — антральний малий; АВ — антральний великий; ПО — преоваріальний

АМГ розташований на короткому плечі хромосоми 19, закодованому між ділянками p13.2 та p13.3. Він поділений на п'ять екзонів із 275 парами основ (bp) [12], має молекулярну масу приблизно 140 кДа, транскрибується послідовністю 180 п.н., суміжною з білком Sap62, три сайти зв'язування для транскрипції: один є консервативним мотивом довжиною 20 п.н., який пов'язує орфанний ядерний рецептор SF-1, інший знаходиться на 50 п.н. вище від сайту зв'язування SF-1, який сприяє зв'язуванню SOX9 високоактивного білка. Транскрипція АМГ починається з дії SOX9. Експресію гена АМГ тестикулярними клітинами Сертолі регулюють три фактори: андрогени (за їх відсутності рівень сироваткового АМГ залишається високим), гонадотропіни (підвищують експресію гена АМГ без андрогенів) і дозрівання зародкових клітин (коли вони вступають у процес мейозу) [13]. Андрогени та фолікулоstimулюючий гормон діють на промотор АМГ опосередковано двома можливими способами: кооперацією між специфічними для клітини факторами, які зв'язуються з промотором АМГ, та зв'язуванням із білком, що працює як коактиватор або корепресор транскрипції АМГ [14]. Сигнальний шлях АМГ контролюється двома трансмембранними гетеромерними серинами/треонінкіназами рецепторами. Рецептори поділяються на тип I та II. Вільний АМГ може зв'язуватися з рецептором АМГII (РАМГII), який, зі свого боку, фосфорилує рецептор АМГI (РАМГI). РАМГII, що знаходиться на 12-й хромосомі та розділений на 8 екзонів завдовжки 8000 п.н., — єдиний рецептор для гормону АМГ. Він починає експресуватися в яєчнику відразу після народження і продовжує експресуватися в ньому протягом усього життя [15]. РАМГII наявний у клітинах Сертолі та Лейдіга в сім'яниках, а також у клітинах теки та гранульози в яєчниках, а також у передміхуровій залозі, ендометрії та епітелії проток яєчка, молочних залоз [16]. Втрата функції РАМГII (генна мутація) або навіть просто ліганда АМГ викликає синдром персистуючої мюллерової протоки. Цей синдром спричинює нормальний розвиток чоловічих репродуктивних органів, однак при неактивності рецептора РАМГII мюллерові протоки не руйнуються, що призводить до додаткового розвитку матки та фаллопієвих труб у чоловіків.

На сьогодні ретельно вивчені три складові РАМГI: Alk2, Alk3 і Alk6 (протеїнкінази, подібні до рецептора активіну). Alk2 і Alk6 опосередковують дію АМГ на інші клітини, тоді як Alk3 опосередковує дію АМГ на мюллерові протоки [17]. АМГ регулює швидкість зменшення примордіального пулу фолікулів, що пояснюється тим, що АМГ знижує експресію факторів росту фібробластів, фактора росту кератиноцитів, фактора стовбурових клітин [18].

Спостерігається фазна секреція АМГ після народження залежно від статі. Так, у дівчат нетривале підвищення концентрації гормону в сироватці крові відзначається одразу після народження. Далі секреція АМГ знижується і потім починає поступово збільшуватись до дев'яти років, у період від 10 до 15 років вміст АМГ у крові дещо знижується з подальшим підвищенням секреції до максимальних значень до 25 років життя.

Поступове зменшення концентрації гормону до невідзначених значень спостерігається після 50 років, що передує менопаузі. Відзначені легкі коливання АМГ під час менструального циклу, що можна пояснити тим, що домінантні фолікули відсутні, однак ця міжциклічна варіація значно нижча за її мінливість серед осіб одного віку [19]. Деякі дослідження також повідомляють про етнічні відмінності, що викликає необхідність встановлення дійсних базових рівнів АМГ у різноманітного населення по всьому світу [20].

Рівень АМГ почали вимірювати відносно нещодавно, наприкінці ХХ ст. У 2000 р. був розроблений надчутливий аналіз із межею виявлення 2 нг/мл (Immunotech (IOT), Марсель, Франція), за яким був більш чутливий аналіз із межею виявлення 6,3 пг/мл (лабораторія діагностичних систем (Diagnostic Systems Laboratories — DSL), Вебстер, Техас, США). Оскільки калібратори та антитіла були різними, результати аналізу DSL для сироваткового АМГ у жінок були у 4,6 раза нижчими, ніж аналіз IOT, що унеможливило порівняння між дослідженнями з використанням цих двох різних нестандартизованих аналізів. На сьогодні АМГ визначається в плазмі та сироватці крові, а також у фолікулярній рідині. Проте єдиний стандарт і загальне калібрування значень поки що відсутні, що заважає точній інтерпретації результату. Найвірогіднішими і найчутливішими методами визначення АМГ у сироватці та плазмі крові є ті, що базуються на використанні моноклональних антитіл (AMH Gen II, Ansh Labs ultra-sensitive AMH and picoAMH ELISA).

Зниження АМГ спостерігається в преовуляторні дні фолікулярної фази та ранню лютеїнову фазу через пік лютеїнізуючого гормону (ЛГ), що зменшує експресію РАМГII на мембрані клітин гранульози жовтого тіла. Потім секреція АМГ знову підвищується і залишається стабільною до середини фолікулярної фази наступного циклу.

За даними літератури, у жінки віком від 25 до 40 років рівні від 1,0 до 3,0 нг/мл вважаються нормальними, від 0,7 до 0,9 нг/мл — низькими нормальними, від 0,3 до 0,6 нг/мл — низькими і менше 0,3 нг/мл — дуже низькими [21–22]. У педіатричній когорті рівні АМГ (Roche Elecsys) у хлопчиків і дівчаток показали добрі допубертатні межі та невеликі, але статистично значущі відмінності від попередньо виміряних рівнів за допомогою аналізу АМГ Beckman Coulter Access на тій самій когорті зразків [23]. Середній рівень АМГ зростає від народження, сягає свого піку в 9 років на рівні 4,45 нг/мл (міжквартильний діапазон [IQR] 2,58–6,90), а потім поступово знижується. У 12 років медіана АМГ досягла 1,98 нг/мл (IQR 1,05–3,46). Концентрації АМГ показали помірну позитивну кореляцію з віком ($r = 0,33$, $P < 0,001$). На противагу цьому концентрації ФСГ ($r = -0,29$, $P < 0,001$) мали слабку негативну кореляцію з концентрацією АМГ у сироватці крові [24].

У дослідженні, проведеному у Великій Британії [25], у жінок репродуктивного віку визначалися рівні АМГ та кількість антральних фолікулів. Було виявлено, що ці показники безпосередньо залежать від віку і рівень АМГ корелює з кількістю антральних фолікулів

та може бути оцінкою фолікулярного пулу. На початку фолікулярної фази першими на введення гонадотропінів відповідають великі антральні фолікули, які не утворюють АМГ, і в даному разі кількість фолікулів краще передбачить оваріальну відповідь порівняно з АМГ. З іншого боку, якщо врахувати, що антральні фолікули, які атрезуються, не зможуть відповісти на стимуляцію ФСГ, АМГ стає найбільш надійним маркером, тому що не утворюється атрезуючими фолікулами, які при виконанні ультразвукового дослідження (УЗД) неможливо відрізнити від здорових фолікулів. При цьому підрахунок антральних фолікулів за допомогою УЗД дозволяє оцінити оваріальний потенціал у поточному циклі. Отже обидва маркери виявляються незамінними в комплексній оцінці оваріальної відповіді.

У хлопчиків рівень АМГ різко підвищується протягом першого місяця після народження, досягаючи пікового значення у віці шести місяців. У період статевого дозрівання синтез гормона прогресивно знижується і зберігається на дуже низьких рівнях.

Вимірювання АМГ у сироватці після народження служать біомаркером відносного впливу ФСГ та андрогени. ФСГ збільшує масу клітин Сертолі та секрецію АМГ, але тестостерон, що діє через рецептори андрогенів у клітинах Сертолі, постнатально пригнічує АМГ. Таким чином, концентрації АМГ прямо корелюють із ФСГ, але обернено пропорційні рівням тестостерону в дитинстві та підлітковому віці, на відміну від пренатальних значень. Концентрації АМГ варіюють залежно від патології, генетичного дефекту та стадії розвитку.

АМГ як маркер патології. Більшість дослідників надає переконливі докази того, що АМГ може бути маркером різних захворювань [26–29]. Визначення вмісту АМГ у крові використовується для прогнозування пошкодження яєчників внаслідок ятрогенних факторів. Порівняно з ФСГ та інгібіном В АМГ є більш чутливим маркером ушкодження яєчників.

АМГ й ожиріння. У жінок з ожирінням рівень АМГ на 65 % нижчий, ніж у жінок із нормальною масою тіла [30]. Причина, через яку відбувається редукція АМГ у гладких жінок, досі залишається неясною. У фолікулярній рідині в пацієток з ожирінням було зафіксовано підвищення рівнів різних біохімічних маркерів, що беруть участь у системному запаленні та окисному стресі. А. Yetim Şahin та співавт. [31], виявили, що в редукції рівня АМГ при ожирінні важливу роль відіграє лептин, що істотно зменшує експресію АМГ та матричної РНК РАМГП у пристінкових клітинах гранульози фолікула. Більше того, лептин на противагу адипонектину пригнічує експресію гена АМГ через JAK2/STAT3-сигнальні шляхи в лютеїнізованих клітинах гранульози [32]. Схоже, що лептин може програмувати порушення відповіді рецептора на стимуляцію АМГ, що призводить до оваріальної дисфункції [33]. Ці результати дозволяють по-новому глянути на патогенез порушень фертильності при надмірній масі тіла. Вивчення взаємозв'язку між інсулінорезистентністю (ІР), вмістом адипокінів та АМГ у здорових пацієток репродуктивного віку показало, що рівень АМГ

плазми крові мав негативну асоціацію з індексом ІР, вмістом інсуліну, рівнем глюкози натще та RBP-4. Позитивний зв'язок характеризував рівні адипонектину та АМГ плазми крові. Передбачається, що негативна кореляція індексу ІР та АМГ пов'язана з прямим або опосередкованим впливом інсуліну на секрецію АМГ клітинами гранульози [34]. В іншому дослідженні було встановлено сильний обернений зв'язок між рівнем оментину-1 (адипокін, рівень якого при ожирінні та ІР підвищується) та АМГ, що підтверджує участь адипоцитів вісцерального жиру в оваріальних порушеннях при ожирінні [35, 36]. Відомо, що дитяче ожиріння і надмірне споживання поживних речовин незалежно прискорюють початок статевого дозрівання в дівчаток [37–39], призводячи до аномальної нейроендокринної активності в підлітковому віці. Загалом високе споживання енергії, білка та поліненасичених жирних кислот пов'язане з раннім початком статевого дозрівання, тоді як дієта з високим вмістом клітковини та мононенасичених жирних кислот пов'язана з пізнішим початком менархе. Крім того, частота розладів харчової поведінки в дівчаток збільшується з надмірною вагою та ожирінням [40], що, зі свого боку, може сприяти подальшому погіршенню стану. Розлади харчової поведінки в період пубертату призводять до епігенетичної дисрегуляції нейрогормонів, зокрема АМГ. Клініцистам необхідно враховувати важливість харчових розладів у період статевого дозрівання.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). СПКЯ за визначенням є нормогонадотропним, нормоестрогенним станом і часто супроводжується ановуляцією. Типовими ознаками СПКЯ є клінічна або біохімічна гіперандрогенія, нерегулярні менструальні цикли і морфологія полікістозних яєчників [41]. Діагностичні критерії СПКЯ в підлітковому віці суперечливі, оскільки багато ознак, таких як акне, нерегулярні менструації та морфологія полікістозних яєчників, можуть бути нормальними фізіологічними характеристиками статевого дозрівання [42].

СПКЯ часто асоціюється з ожирінням (38–66% пацієнтів із СПКЯ) та резистентністю до інсуліну (ІР). Однак залишається спірним питання, чи ІР є наслідком СПКЯ або самого ожиріння [43]. Критерії Національного інституту здоров'я/Національного інституту дитячого здоров'я (NIH/NICHD) повідомляють про поширеність СПКЯ (6,1–8,7%), поширеність за роттердамськими критеріями (ESHRE/ASRM) становить від 15,2–19,9% до 12–15,3% [44]. СПКЯ пов'язаний із високим рівнем АМГ, який секретується численними маленькими фолікулами, що ростуть. Існує також гіпотеза про те, що високі концентрації АМГ, наявні у вагітної жінки, можуть підвищити ймовірність розвитку СПКЯ у нащадків у дорослому віці за рахунок впливу АМГ на нейроендокринну функцію та функцію яєчників у нащадків. Щільність преантральних та дрібних антральних фолікулів при СПКЯ у шість разів більша, ніж у нормальних яєчниках. Ось чому сироватковий АМГ вищий у пацієнтів із СПКЯ. Більш висока експресія АМГ у пацієнтів із СПКЯ призводить до більш повільного зростання фолікулів, що, зі свого боку, викли-

кає накопичення фолікулів на кожній стадії розвитку, так званий ефект накопичення [45]. АМГ секретується первинними і невеликими антральними фолікулами та інгібує подальше рекрутування фолікулів із пулу примордіальних фолікулів. АМГ також важливий для ослаблення чутливості фолікулів до циклічної дії ФСГ, що призводить до вибору домінуючого фолікула [46], зниження активності ароматази та кількості рецепторів ЛГ/хоріогонадотропіну в цих клітинах [47]. Зрілі нейрони в дорослому мозку експресують високі рівні РАМГІІ в обох статей.

Нещодавно було показано, що рівні АМГ у вагітних жінок із СПКЯ приблизно в два рази вищі порівняно з такими в здорових вагітних. Більше того, вони все ще були підвищені протягом третього триместру вагітності

ті — періоду, упродовж якого плід жінки чутливий до андрогенізації [48].

Статевий диморфізм. Процес статевої диференціації — це ретельно організований процес із безліччю регуляторних елементів, що впливають на етапи диференціації. АМГ було вперше описано в контексті порушень регуляції статевої диференціації, а перше клінічне застосування було пов'язано з діагностичною різницею в статевому розвитку. У табл. 1 наведені зведені дані щодо рівнів АМГ залежно від патологічних станів [49–53].

Первинна недостатність яєчників. Первинна яєчникова недостатність (ПНЯ) — репродуктивне ендокринне захворювання, що перебігає зі зниженою концентрацією естрогенів та підвищеною концентрацією

Таблиця 1. Рівні АМГ в осіб із порушеннями статевої диференціації

Патологія	Каріотип	Маркери	АМГ
Дефіцит 5-альфа-редуктази	46XY	↑ тестостерону	Нижній діапазон для чоловічої статі
Синдром Сваєра (повна дисгенезія гонад)	46XY	↓ тестостерону ↓ інгібіну В	Не визначається
Часткова дисгенезія гонад	46XY	↓ тестостерону ↓ інгібіну В	↓, кількість клітин Сертолі
		↑ ЛГ/ФСГ у період статевого дозрівання	
Синдром персистуючої мюллерової протоки	46XY	–	↓, мутація гена АМГ
Дефекти стероїдогенезу, гіоплазія клітин Лейдіга	46XY	↓ тестостерону Нормальний або ↑ ЛГ	Нормальний у дитячому віці, ↑ для чоловічої статі в новонароджених
Андрогенна нечутливість	46XY	Нормальний або ↑ тестостерон	↑ (на першому році життя та в період статевого дозрівання при стимуляції ФСГ); нормальний у дитинстві
Синдром анорхії та регресії яєчок	46XY	↓ тестостерону ↑ ФСГ/ЛГ під час статевого дозрівання	Не визначається
46,XX-чоловіки (SRY транслокація тощо)	46,XX	↓ тестостерону ↑ ФСГ/ЛГ у період статевого дозрівання	↑ для жіночої статі у дитинстві ↓ в період статевого дозрівання
Уроджена гіперплазія наднирників, дефіцит ароматази	46,XX	↑ тестостерон та/або інші андрогени	Норма
Синдром Тернера	45X, мозаїцизм	↓ естрадіолу ↑ ЛГ/ФСГ у період статевого дозрівання; варіабельність	↓ для жіночого референтного діапазону, але може бути нормальним і корелює з каріотипом/віком
Синдром Клайнфельтера	47 XXY	↓ або низький нормальний рівень тестостерону; ↑ ФСГ/ЛГ у період статевого дозрівання	Нормальний референтний діапазон для чоловіків; ↓ після статевого дозрівання
Овотестикулярний синдром	46, XX або 46,XX/46,XY	↓ тестостерону/естрадіолу; ↑ ФСГ/ЛГ у період статевого дозрівання	↑ для осіб жіночої статі при народженні; ↓ у дитинстві
Змішана дисгенезія гонад	45,X/46,XY	↓ тестостерону	↑ для осіб жіночої статі при народженні; ↓ у дитинстві

гіпофізарних гонадотропінів (переважно ФСГ) у крові. Стан ПНЯ зазвичай наявний у жінок із синдромом Тернера [54] або при деяких інших станах, таких як генетичні аномалії, автоімунітет яєчників [55], інфекції або навіть хіміотерапія та променева терапія [56], але здебільшого це неможливо пояснити. У жінок із ПНЯ концентрація АМГ не визначається [57]. Рівні АМГ вважаються предикторами ПНЯ у жінок.

АМГ і крипторхізм. У новонароджених із зовнішніми статевими ознаками за чоловічим типом та крипторхізмом АМГ може допомогти диференціювати наявні гонади (анорхія з невизначеним АМГ) і неопущені яєчки з інтактною функцією клітин Сертолі (чутливість — 98% і специфічність — 91%) [58]. АМГ був низьким або відсутнім майже в половині пацієнтів з ізольованим крипторхізмом, а за наявності крипторхізму та мікрофалоса його рівень підвищився до 61 % [59]. Додаткові дослідження також показали більш низькі значення АМГ (та інгібіну В) згідно з нормативними даними у 2-річних дітей чоловічої статі з крипторхізмом, що свідчить про функціональний дефект клітин Сертолі в такому стані [60, 61]. В об'єднаних даних досліджень [62, 63] нормальний рівень АМГ був 100% прогностичним показником наявності яєчка, тоді як низьке значення було прогностичним у 86 % випадків, а невизначений АМГ був прогностичним для відсутності тестикулярної тканини (анорхії) у 94 % випадків. За результатами [64], у хлопчиків із нульовими показниками гонадотропінів та тестостерону і низькою концентрацією АМГ та інгібіну В діагностовано гіпогонадотропний гіпогонадизм, підтверджений результатами молекулярно-генетичного дослідження. Отже, гормональне обстеження пацієнтів із двостороннім пахвинним крипторхізмом у період мініпубертату уможливорює раннє виявлення вродженої патології статевих залоз.

АМГ та СПКЯ-подібні фенотипи в осіб чоловічої статі. На сьогодні дискутується питання щодо еквівалентності фенотипу СПКЯ у чоловіків, що проявляється гормональними та метаболічними порушеннями, підвищеною частотою ранньої (< 35 років) андрогенетичної алопеції, підвищеною поширеністю цукрового діабету II типу (ЦД II) та серцево-судинних захворювань. Припускають існування чоловічого СПКЯ у вигляді успадкування генів схильності з кореляцією захворювання в 71 % монозиготних близнюків, майже вдвічі більше, ніж у дизиготних близнюків (38 %) [65, 66]. Крім того, чоловіки мають метаболічні та репродуктивні особливості синдрому, включаючи підвищений ризик ЦД II, що узгоджується з генетичним внеском у ці фенотипи. АМГ є дуже вірогідним геном-кандидатом СПКЯ. Мутації АМГ призводять до фенотипу СПКЯ, скасовуючи транскрипційне інгібування ролі АМГ на CYP17 у біосинтезі андрогенів, що призводить до гіперандрогенемії [67].

Таким чином, АМГ, що секретується незрілими клітинами Сертолі, проковує регресію мюллерових проток у плода чоловічої статі. ФСГ стимулює секрецію АМГ; у період статевих залоз АМГ пригнічується внутрішньотестикулярним тестостероном та мейотичними зародковими клітинами. У хлопчиків визна-

чення АМГ корисне в клінічних умовах. Рівень АМГ у сироватці низький у дітей із вродженим центральним гіпогонадизмом, підвищується під час лікування ФСГ. АМГ також низький у пацієнтів із первинним гіпогонадизмом, починаючи з раннього постнатального періоду або із середини статевого дозрівання. АМГ корелює з каріотипом, статевим розвитком, ЛГ, ФСГ, а його рівні в сироватці відображають резерв яєчників у жінок навіть у дитинстві.

У хлопчиків із непальпованими гонадами визначення АМГ без проведення тесту на стимуляцію корисне для розмежування білатеральних абдомінальних гонад та анорхізму.

АМГ є відмінним маркером препубертатної клітини Сертолі. АМГ у сироватці крові високий від внутрішньоутробного життя до статевих залоз дозрівання. У постнатальному житті вироблення АМГ яєчками стимулюється ФСГ і сильно пригнічується андрогенами. У пацієнтів з анорхідеєю АМГ не виявляється. У чоловіків у препубертатному віці з первинним або центральним гіпогонадизмом, що виник у плода або в дитинстві, сироватковий АМГ низький. І навпаки, коли гіпогонадизм вражає лише клітини Лейдіга (тобто рецептори ЛГ/хоріонічного гонадотропіну людини або дефекти стероїдогенного ферменту), АМГ у сироватці є нормальним/високим. АМГ також є нормальним/високим у пацієнтів із нечутливістю до андрогенів. У пацієнтів пубертатного віку з центральним гіпогонадизмом АМГ низький для стадії Таннера, що відображає відсутність стимулу ФСГ, але високий для віку, що відображає відсутність інгібуючого ефекту тестостерону. Визначення АМГ є корисним для оцінки функції статевих залоз без необхідності проведення стимуляційних тестів й орієнтує лікаря при визначенні етіологічного діагнозу дитячого чоловічого гіпогонадизму. Крім того, сироватковий АМГ є відмінним маркером дії ФСГ й андрогенів у яєчках.

У дітей із порушеннями статевих залоз визначення АМГ у сироватці може бути використаний як тест першої лінії для постановки етіологічного діагнозу: низький рівень АМГ вказує на дизгенетичну форму порушення статевих залоз розвитку, тоді як нормальний АМГ вказує на порушення синтезу андрогенів або дефекти їх дії. У пацієнтів із персистуючим синдромом мюллерової протоки невизначений АМГ у сироватці призводить до генетичного пошуку мутацій у гені АМГ, тоді як нормальний або високий рівень АМГ вказує на дефект органа-мішені через дефект гена рецептора АМГ [68–74].

Використання критеріїв СПКЯ, розроблених для дорослих жінок, є проблематичним для дівчат-підлітків, оскільки клінічні ознаки, пов'язані з СПКЯ, є нормальними явищами статевих залоз дозрівання. Нещодавня консенсусна заява щодо СПКЯ у підлітків стверджувала, що гіперандрогенія та олігоменорея повинні тривати щонайменше 2 роки, щоб розглядати діагноз СПКЯ. Хоча ІР, гіперінсулінізм та ожиріння часто асоціюються із СПКЯ, ці ознаки не вважаються дійсними діагностичними критеріями [75]. АМГ може бути використаний як додатковий критерій у діагностиці СПКЯ

у підлітків. Сироватковий АМГ залишається кращим маркером резерву яєчників. Однак відсутність міжнародного стандарту для АМГ обмежує порівняння між аналізами АМГ. Крім того, мало відомо про ендогенні та екзогенні фактори, які впливають на рівень АМГ у сироватці крові, що обмежує належну інтерпретацію значень АМГ у клінічних умовах.

Висновки

АМГ має широку клінічну діагностичну корисність у педіатрії, але інтерпретація часто є складною та має здійснюватися в контексті не лише віку та статі, а й стадії розвитку та статевого дозрівання дитини. Нестандартизовані аналізи вимагають потреби в специфічних нормативних даних. Визнання ролі АМГ за межами розвитку та дозрівання статевих залоз може започаткувати нові діагностичні та терапевтичні застосування, які ще більше розширяють його застосування в педіатричній практиці.

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

Список літератури

1. Jost A. The age factor in the castration of male rabbit fetuses. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1947. 66. 302-303.
2. Jost A. A new look at the mechanisms controlling sex differentiation in mammals. *Johns Hopkins Med. J.* 1972. 130(1). 38-53.
3. Sansone A., Isidori A.M., Kliesch S., Schlatt S. Immunohistochemical characterization of the anti-Müllerian hormone receptor type 2 (AMHR-2) in human testes. *Endocrine*. 2020. 68(1). 215-221. doi: 10.1007/s12020-020-02210-x.
4. Chemes H.E., Rey R.A., Nistal M. et al. Physiological androgen insensitivity of the fetal, neonatal, and early infantile testis is explained by the ontogeny of the androgen receptor expression in Sertoli cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. 93(11). 4408-4412. doi: 10.1210/jc.2008-0915.
5. Yates A.P., Jopling H.M., Burgoyne N.J., Hayden K., Chaloner C.M., Tetlow L. Paediatric reference intervals for plasma anti-Müllerian hormone: comparison of data from the Roche Elecsys assay and the Beckman Coulter access assay using the same cohort of samples. *Ann. Clin. Biochem.* 2019. 56(5). 536-547. doi: 10.1177/0004563219830733.
6. Bedenk J., Vrtačnik-Bokal E., Virant-Klun I. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2020. 37(1). 89-100. doi: 10.1007/s10815-019-01622-7.
7. Oh S.R., Choe S.Y., Cho Y.J. Clinical application of serum anti-Müllerian hormone in women. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2019. 46(2). 50-59. doi: 10.5653/cerm.2019.46.2.50.
8. Edelsztein N.Y., Racine C., di Clemente N., Schteingart H.F., Rey R.A. Androgens downregulate anti-Müllerian hormone promoter activity in the Sertoli cell through the androgen receptor and intact steroidogenic factor 1 sites. *Biol. Reprod.* 2018. 99(6). 1303-1312. doi: 10.1093/biolre/iy152.
9. Dumont A., Robin G., Catteau-Jonard S. et al. Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015. 13. 137. <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0134-9>.
10. Dewailly D., Lujan M.E., Carmina E. et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum. Reprod. Update*. 2014. 20(3). 334-52. doi: 10.1093/humupd/dmt061.
11. Clarke T.R., Hoshiya Y., Yi S.E., Liu X., Lyons K.M., Donahoe P.K. Müllerian inhibiting substance signaling uses a bone morphogenetic protein (BMP)-like pathway mediated by ALK2 and induces SMAD6 expression. *Mol. Endocrinol.* 2001. 15(6). 946-959. doi: 10.1210/mend.15.6.0664.
12. Cohen-Haguenauer O., Picard J.Y., Mattéi M.G. et al. Mapping of the gene for anti-Müllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. *Cytogenet Cell Genet.* 1987. 44(1). 2-6. doi: 10.1159/000132332.
13. Mishina Y., Rey R., Finegold M.J. et al. Genetic analysis of the Müllerian-inhibiting substance signal transduction pathway in mammalian sexual differentiation. *Genes. Dev.* 1996. 10(20). 2577-2587. doi: 10.1101/gad.10.20.2577.
14. Nachtigal M.W., Ingraham H.A. Bioactivation of Müllerian inhibiting substance during gonadal development by a kex2/subtilisin-like endoprotease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996. 93(15). 7711-7716. doi: 10.1073/pnas.93.15.7711.
15. Pépin D., Hoang M., Nicolaou F. et al. An albumin leader sequence coupled with a cleavage site modification enhances the yield of recombinant C-terminal Müllerian inhibiting substance. *Technology*. 2013. 1(1). 63-71. doi: 10.1142/S2339547813500076.
16. Clarke T.R., Hoshiya Y., Yi S.E., Liu X., Lyons K.M., Donahoe P.K. Müllerian inhibiting substance signaling uses a bone morphogenetic protein (BMP)-like pathway mediated by ALK2 and induces SMAD6 expression. *Mol. Endocrinol.* 2001. 15(6). 946-959. doi: 10.1210/mend.15.6.0664.
17. Wilson C.A., di Clemente N., Ehrenfels C. et al. Müllerian inhibiting substance requires its N-terminal domain for maintenance of biological activity, a novel finding within the transforming growth factor-beta superfamily. *Mol. Endocrinol.* 1993. 7(2). 247-257. doi: 10.1210/mend.7.2.8469238.
18. Nilsson E., Rogers N., Skinner M.K. Actions of anti-Müllerian hormone on the ovarian transcriptome to inhibit primordial to primary follicle transition. *Reproduction*. 2007. 134. 209-21. doi: 10.1530/REP-07-0119.
19. Xu H., Zhang M., Zhang H. et al. Clinical Applications of Serum Anti-Müllerian Hormone Measurements in Both Males and Females: An Update. *Innovation (NY)*. 2021. 2(1). 100091. doi: 10.1016/j.xinn.2021.100091.
20. Yates A.P., Jopling H.M., Burgoyne N.J., Hayden K., Chaloner C.M., Tetlow L. Paediatric reference intervals for plasma anti-Müllerian hormone: comparison of data from the Roche Elecsys assay and the Beckman Coulter Access assay using the same cohort of samples. *Ann. Clin. Biochem.* 2019. 56(5). 536-547. doi: 10.1177/0004563219830733.
21. van Disseldorp C.B., Lambalk J., Kwee J. et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Human Reproduction*. 2010. 25. 221-227. doi: 10.1093/humrep/dep366.
22. Fong S.L., Visser J.A., Welt C.K. et al. Serum anti-Müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012. 97(12). 4650-4655. doi: 10.1210/jc.2012-1440.
23. Yates A.P., Jopling H.M., Burgoyne N.J. et al. Paediatric reference intervals for plasma anti-Müllerian hormone: comparison of data from the Roche Elecsys assay and the Beckman Coulter Access assay using

the same cohort of samples. *Ann. Clin. Biochem.* 2019. 56. 536-547. DOI: 10.1177/0004563219830733.

24. Wang J., Yao T., Zhang X. et al. Age-specific reference intervals of serum anti-Müllerian hormone in Chinese girls. *Ann. Clin. Biochem.* 2021. 58(4). 350-357. doi: 10.1177/00045632211002879.

25. Broer S.L., Dölleman M., van Disseldorp J. et al. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2013. 100. 420-429. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.024.

26. Moolhuijsen L.M.E., Visser J.A. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. 105(11). 3361-3373. doi: 10.1210/clinem/dgaa513.

27. Silva M.S.B., Giacobini P. New insights into anti-Müllerian hormone role in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and neuroendocrine development. *Cell. Mol. Life Sci.* 2021. 78(1). 1-16. doi: 10.1007/s00018-020-03576-x.

28. Barbotin A.L., Peigné M., Malone S.A., Giacobini P. Emerging Roles of Anti-Müllerian Hormone in Hypothalamic-Pituitary Function. *Neuroendocrinology.* 2019. 109(3). 218-229. doi: 10.1159/000500689.

29. Rudnicka E., Kunicki M., Calik-Ksepka A. et al. Anti-Müllerian Hormone in Pathogenesis, Diagnostic and Treatment of PCOS. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22(22). 12507. doi: 10.3390/ijms222212507.

30. Luo E., Zhang J., Song J. et al. Serum Anti-Müllerian Hormone Levels Were Negatively Associated With Body Fat Percentage in PCOS Patients. *Front. Endocrinol.* 2021. 12. 659717. doi: 10.3389/fendo.2021.659717.

31. Yetim Şahin A., Baş F., Yetim C. et al. Determination of insulin resistance and its relationship with hyperandrogenemia, anti-Müllerian hormone, inhibin A, inhibin B, and insulin-like peptide-3 levels in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Turk. J. Med. Sci.* 2019. 49(4). 1117-1125. doi: 10.3906/sag-1808-52.

32. Merhi Z., Buyuk E., Berger D.S. et al. Leptin suppresses anti-Müllerian hormone gene expression through the JAK2/STAT3 pathway in luteinized granulosa cells of women undergoing IVF. *Hum. Reprod.* 2013. 28. 1661-9. doi: 10.1093/humrep/det072.

33. Zeng X., Huang Y., Zhang M. et al. Anti-Müllerian hormone was independently associated with central obesity but not with general obesity in women with PCOS. *Endocrine Connections.* 2022. 11(1). e210243. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0243>.

34. Wiewko B., Indra L., Susanto C. et al. The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes. *BMC Res. Notes.* 2018. 11. 114. doi: 10.1186/s13104-018-3207-y.

35. Bahadur A., Verma N., Mundhra R. et al. Correlation of Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance, Anti-Müllerian Hormone, and BMI in the Characterization of Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus.* 2021. 13(6). e16047. doi: 10.7759/cureus.16047.

36. Vincentelli C., Maraninchi M., Valéro R. et al. One-year impact of bariatric surgery on serum anti-Müllerian-hormone levels in severely obese women. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018. 35(7). 1317-1324. doi: 10.1007/s10815-018-1196-3.

37. Steegers-Theunissen R.P.M., Wiegel R.E., Jansen P.W., Laven J.S.E., Sinclair K.D. Polycystic Ovary Syndrome: A Brain Disorder Characterized by Eating Problems Originating during Puberty and Adolescence. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21(21). 8211. doi: 10.3390/ijms21218211.

38. Lian Q., Mao Y., Luo S. et al. Puberty timing associated with obesity and central obesity in chinese han girls. *BMC Pediatr.* 2019. 19. 1. doi: 10.1186/s12887-018-1376-4.

39. Nguyen N.T.K., Fan H.Y., Tsai M.C., Tung T.H., Huynh Q.T.V., Huang S.Y., Chen Y.C. Nutrient intake through childhood and early menarche onset in girls: Systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020. 12. 2544. doi: 10.3390/nu12092544.

40. Mizgier M., Jarząbek-Bielecka G., Opydo-Szymaczek J., Wendland N., Więckowska B., Kędzia W. Risk factors of overweight and obesity related to diet and disordered eating attitudes in adolescent girls with clinical features of polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Med.* 2020. 9. 3041. doi: 10.3390/jcm9093041.

41. ESHRE/ASRM Rotterdam sponsored pcas consensus workshop group revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004. 81. 19-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.

42. Witchel S.F., Roumimper H., Oberfield S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2016. 45. 329-344. doi: 10.1016/j.ecl.2016.01.004.

43. Geary N. Modulation of appetite by gonadal steroid hormones. *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* 2006. 361. 1251-1263. doi: 10.1098/rstb.2006.1860.

44. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W., Glueck J.S., Legro R.S., Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and pcas society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome — part 1. *Endocr. Pract.* 2015. 21(11).

45. Moran L.J., Grieger J.A., Mishra G.D., Teede H.J. The association of a mediterranean-style diet pattern with polycystic ovary syndrome status in a community cohort study. *Nutrients.* 2015. 7. 8553-8564. doi: 10.3390/nu7105419.

46. Cimino I., Casoni F., Liu X. et al. Novel role for anti-müllerian hormone in the regulation of gnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat. Commun.* 2016. 7. 10055. doi: 10.1038/ncomms10055.

47. Malone S.A., Papadakis G.E., Messina A. et al. Defective AMH signaling disrupts gnRH neuron development and function and contributes to hypogonadotropic hypogonadism. *eLife.* 2019. 8. e47198. doi: 10.7554/eLife.47198.

48. Piltonen T.T., Giacobini P., Edvinsson A. et al. Circulating anti-müllerian hormone and steroid hormone levels remain high in pregnant women with polycystic ovary syndrome at term. *Fertil. Steril.* 2019. 111. 588-596. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.028.

49. Basile S., Noti G., Salvati L., Artini P.G., Mangiavillano B., Pinelli S. Factors leading to primary ovarian insufficiency: a literature overview. *Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism.* 2021. 2(2). 85-92.

50. Alkhzouz C., Bucerzan S., Miclaus M., Mirea A.M., Micla D. 46,XX DSD: Developmental, Clinical and Genetic Aspects. *Diagnostics (Basel).* 2021. 11(8). 1379. doi: 10.3390/diagnostics11081379.

51. Weintraub A., Eldar-Geva T. Anti-Müllerian hormone (AMH) determinations in the pediatric and adolescent endocrine practice. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2017. 14. 364-370. doi: 10.17458/per.vol14.2017.WG.Müllerian.

52. Miller W.L. Congenital Adrenal Hyperplasia: Time to Replace 17OHP with 21-Deoxycortisol. *Horm. Res. Paediatr.* 2019. 91. 416-420. doi: 10.1159/000501396.

53. Cools M., Nordenström A., Robeva R. et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): A Consensus Statement. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. 14. 415-429. doi: 10.1038/s41574-018-0010-8.

54. Peek R., Schleedoorn M., Smeets D. et al. Ovarian follicles of young patients with Turner's syndrome contain normal oocytes but monosomic 45,X granulosa cells. *Hum. Reprod.* 2019. 34(9). 1686-1696.
55. von Wolff M., Roumet M., Stute P., Liebenthron J. Serum anti-Müllerian hormone (AMH) concentration has limited prognostic value for density of primordial and primary follicles, questioning it as an accurate parameter for the ovarian reserve. *Maturitas.* 2020. 134. 34-40. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.02.001.
56. van der Kooi A.L., van den Heuvel-Eibrink M.M., van Noortwijk A. et al. Longitudinal follow-up in female childhood cancer survivors: no signs of accelerated ovarian function loss. *Hum. Reprod.* 2017. 32(1). 193-200. doi: 10.1093/humrep/dew278.
57. Gupta A.A., Lee Chong A., Deveault C. et al. Anti-Müllerian hormone in female adolescent cancer patients before, during, and after completion of therapy: a pilot feasibility study. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2016. 29(6). 599-603. doi: 10.1016/j.jpag.2016.04.009.
58. Grinspon R.P., Gottlieb S., Bedecarrás P., Rey R.A. Anti-Müllerian hormone and testicular function in prepubertal boys with cryptorchidism. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018. 9. 182. doi: 10.3389/fendo.2018.00182.
59. Misra M., MacLaughlin D.T., Donahoe P.K., Lee M.M. Measurement of Müllerian inhibiting substance facilitates management of boys with micropallus and cryptorchidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. 87(8). 3598-3602.
60. Hamdi S.M., Almont T., Galinier P., Mieusset R., Thonneau P. Altered secretion of Sertoli cells hormones in 2-year-old prepubertal cryptorchid boys: a cross-sectional study. *Andrology.* 2017. 5(4). 783-789. doi: 10.1111/andr.12373.
61. Cortes D., Clasen-Linded E., Hutsonefg J.M., Li R., Thorup J. The Sertoli cell hormones inhibin-B and anti Müllerian hormone have different patterns of secretion in prepubertal cryptorchid boys. *Journal of Pediatric Surgery.* 2016. 51(3). 475-480. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.059.
62. Edelsztein N.Y., Grinspon R.P., Schteingart H.F. et al. Anti-Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2016. 20. (2016). doi: 10.1186/s13633-016-0038-2.
63. Rey R.A. Recent advancement in the treatment of boys and adolescents with hypogonadism. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism.* First Published January 5, 2022. doi: 10.1177/20420188211065660.
64. Raygorodskaya N.Y., Bolotova N.V., Chekhonatskaya M.L., Polyakov V.K., Sedova L.N., Somova V.A. Diagnosis of congenital sexual maldevelopment in boys with bilateral inguinal cryptorchidism during minipuberty. *Probl. Endokrinol. (Mosk.).* 2019 Dec 25. 65(4). 236-242. Russian. doi: 10.14341/probl9854.
65. Zhao H., Lv Y., Li L., Chen Z.J. Genetic studies on polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016. 37. 56-65. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.04.002.
66. Caanen M.R., Peters H.E., van de Ven P.M. et al. Anti-Müllerian Hormone Levels in Adolescence in Relation to Long-term Follow-up for Presence of Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021. 106(3). e1084-e1095. doi: 10.1210/clinem/dgaa949.
67. Gorsic L.K., Kosova G., Werstein B. et al. Pathogenic Anti-Müllerian Hormone Variants in Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. 102(8). 2862-2872. doi: 10.1210/jc.2017-00612.
68. Weintraub A., Eldar-Geva T. Anti-Müllerian Hormone (AMH) Determinations in the Pediatric and Adolescent Endocrine Practice. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2017. 14(4). 364-370. doi: 10.17458/per.vol14.2017.WG.Mullerian.
69. Xu H., Zhang M., Zhang H., Alpadi K., Wang L., Li R., Qiao J. Clinical Applications of Serum Anti-Müllerian Hormone Measurements in Both Males and Females: An Update. *Innovation (NY).* 2021. 9. 2(1). 100091. doi: 10.1016/j.xinn.2021.100091.
70. Kanakatti Shankar R., Dowl-McElroy T., Dauber A., Gomez-Lobo V. Clinical Utility of Anti-Müllerian Hormone in Pediatrics. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022. 107(2). 309-323. doi: 10.1210/clinem/dgab687.
71. Lucas-Herald A.K., Kyriakou A., Alimussina M. et al. Serum Anti-Müllerian Hormone in the Prediction of Response to hCG Stimulation in Children With DSD. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. 105(5). 1608-1616. doi: 10.1210/clinem/dgaa052.
72. Lv P.P., Jin M., Rao J.P. et al. Role of anti-Müllerian hormone and testosterone in follicular growth: a cross-sectional study. *BMC Endocr. Disord.* 2020. 20(1). 101. Published 2020 Jul 8. doi: 10.1186/s12902-020-00569-6.
73. Moolhuijsen L.M.E., Visser J.A. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. 105(11). 3361-3373. doi: 10.1210/clinem/dgaa513.
74. Fu Y.X., Wang H., Hu T., Wang F.M., Hu R. Factors affecting the accuracy and reliability of the measurement of anti-Müllerian hormone concentration in the clinic. *J. Int. Med. Res.* 2021. 49(5). 3000605211016161. doi: 10.1177/03000605211016161.
75. Tadaion Far F., Jahanian Sadatmahalleh S., Ziaei S., Kazemnejad A. Comparison of the umbilical cord blood's anti-Müllerian hormone level in the newborns of mothers with polycystic ovary syndrome (PCOS) and healthy mothers. *J. Ovarian. Res.* 2019. 12(1). 111. doi: 10.1186/s13048-019-0583-4.

Отримано/Received 22.08.2022

Рецензовано/Revised 09.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 15.09.2022 ■

Information about authors

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

O.V. Makarova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Patient Care and Higher Nursing Education, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: makhelen2010@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3348-2440>

L.Yu. Khlunovska, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9285-2336>

D.I. Koliesnik, student at the Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1741-1626>

V.G. Ostapchuk, PhD, Assistant at the Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2595-4770>

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

*T.V. Sorokman, L.Yu. Khlunovska, D.I. Koliesnik, V.G. Ostapchuk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine*

Physiological role and diagnostic value of anti-Mullerian hormone in pediatrics

Abstract. Background. Anti-Mullerian hormone (AMH) has now gained popularity as a marker of ovarian reserve. It is important to determine the place and role of AMH in children. The purpose of this work was to analyze the data of the scientific literature on the role of AMH in pediatric practice. **Materials and methods.** A review of the literature in PubMed was conducted, limiting itself to articles in English and updating the search in February 2022. The search term was “anti-Mullerian hormone”. A total of 437 manuscripts were found, including 37 review articles. The search was gradually narrowed with filters of clinical trials and systematic reviews to 75 articles. The references of the original and review articles were then checked to ensure a complete review. AMH is responsible for the differentiation of the gonads, provokes the regression of Mullerian ducts in the male fetus, correlates with karyotype, sexual development, levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and its serum levels reflect the ovarian reserve in women, even in childhood. Serum AMH is high from prenatal life to puberty. In postnatal period, the secretion of AMH by the testes is stimulated by follicle-stimulating hormone and strongly inhibited by androgens. AMH is of clinical value as a marker of

testicular tissue in men with differences in sexual development and cryptorchidism, as well as in the assessment of persistent Mullerian duct syndrome. Determination of AMH is useful for assessing the function of the gonads without the need for stimulation tests and guides the etiological diagnosis of childhood male hypogonadism. In women, AMH is used as a prognostic marker of ovarian reserve and fertility. The use of criteria developed for adult women is problematic for adolescent girls, as clinical signs associated with polycystic ovary syndrome are normal phenomena of puberty. AMH can be used as an additional criterion in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. However, the lack of an international standard for AMH limits comparisons between AMH analyzes. **Conclusions.** AMH has broad clinical diagnostic utility in pediatrics, but interpretation is often complex and should be made in the context of not only the age and sex, but also the stage of development and puberty of the child. Recognition of the role of AMH beyond the development and maturation of the gonads may lead to new diagnostic and therapeutic applications that will further expand its use in pediatric practice.

Keywords: anti-Mullerian hormone; adolescents; review



UDC 616.98:578.834]-036.1-07-06:616.2-002

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.6.2022.1533>

R.V. Tkachuk^{1,2}, O.K. Koloskova¹, M.N. Garas¹, T.M. Bilous¹, L.I. Romanchuk¹,
I.B. Sichkar², B.I. Kushnir²

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

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

Respiratory symptoms of COVID-19 in an adolescent patient with WHIM syndrome: a clinical case

Abstract. In case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children suffering from primary immunodeficiency, the last one can be an aggravating or a mitigating factor of the course of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis) syndrome is usually classified as severe congenital neutropenia, but most patients have multiple leukocyte deficits, even panleukopenia, and therefore it can also be classified as severe combined immunodeficiency. B-lymphopenia is especially severe, and this probably partly explains the hypogammaglobulinemia. This rare disease, caused by autosomal dominant mutations, is a combined variant of immunodeficiency, which includes myelokathexis, susceptibility to infections, and hypogammaglobulinemia. Myelokathexis is a unique form of acyclic severe congenital neutropenia caused by the accumulation of mature and degenerative neutrophils in the bone marrow. Monocytopenia and lymphopenia, especially B-lymphopenia, also occur. In some patients, there are defects in the development of the cardiovascular, genitourinary and nervous systems, which in general can contribute to the extremely severe course of infectious inflammatory process, in particular due to the SARS-CoV-2. **Objective:** to analyze the clinical and laboratory peculiarities of coronavirus disease caused by SARS-CoV-2 in immunosuppressed patients on the example of a clinical case of COVID-19 in a child with previously diagnosed WHIM syndrome. **Materials and methods.** The article presents our own observation of coronavirus disease in a female adolescent suffering from previously verified primary immunodeficiency (WHIM syndrome) in the period after surgical routine correction of patent ductus arteriosus. On the 2nd day of sudden disease onset, the child was hospitalized in moderate condition with signs of airway inflammation as rhinopharyngitis and obstructive bronchitis. **Results.** Laboratory tests showed leukopenia, absolute neutropenia, increased levels of procalcitonin, C-reactive protein, D-dimer in serum and a reduction of activated partial thromboplastin time. The treatment included hydrobalance protection per os and by infusion, systemic and topical inhalation therapy with a short steroids course, antibacterial therapy as fourth generation cephalosporins, intravenous granulocyte colony stimulating factor, and symptomatic treatment. The girl's condition became progressively better, she was discharged from the hospital on the 7th day to continue treatment at the outpatient settings. **Conclusions.** The severity of respiratory pathology and the prognosis of COVID-19 depend on the immunodeficiency type and compromised part of immune system, as well as the heterogeneity of new SARS-CoV-2 strains. The aggravating/protective role of primary immunodeficiency, in particular WHIM syndrome, in determining COVID-19 severity is currently limited because of small number of observations and requires further data collection. The presented clinical case describes the classic moderate coronavirus disease as airway infection in an adolescent suffering from primary immunodeficiency.

Keywords: children; coronavirus disease COVID-19; respiratory manifestations; WHIM syndrome

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

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

For correspondence: Tkachuk Roman Vasyliovych, PhD student at the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; fax: (0372) 55-37-54; e-mail: tkachuk.roman@bsmu.edu.ua; contact phone: +38 (066) 924-66-72.

Для кореспонденції: Ткачук Роман Васильович, аспірант кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, 58002, Україна; факс: (0372) 55-37-54; e-mail: tkachuk.roman@bsmu.edu.ua; контактний тел.: +38 (066) 924-66-72.

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

Introduction

The rapid spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) now offers more clues on how severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) evolves in pediatric population and outlays risk factors that cause severe coronavirus disease. Early after the new severe SARS-CoV-2 was first described, there was a misconception circulating that children are less likely to get infected by the virus than adults. Now it became clear that children are equally capable of getting infected by SARS-CoV-2, however they are more likely to develop mild symptoms compared with primary infection occurring in adults [1].

COVID-19 can be asymptomatic or can cause a range of symptoms such as fever, dry cough, fatigue, and a runny or stuffy nose. Other complaints include gastrointestinal problems as well. Most children with a mild illness get better within 1–2 weeks from the day showing first symptoms. There are fewer cases when the virus affects the lower respiratory tract [2].

Although most pediatric patients with COVID-19 have milder symptoms and good prognosis compared to adults, children remain as vulnerable to the virus as adults. Despite better prognosis for pediatric patients with COVID-19 to get clean recovery, the number of children that develop serious complications such as multisystem inflammatory syndrome is rising [3]. There are cases when children develop life-threatening symptoms with one or more underlying pathologies [4, 5]. Comorbid conditions in children, including immunodeficiency, diabetes, asthma and chronic renal failure, had an increased risk of COVID-19-related severe morbidity and required hospitalization and lung ventilation support [6].

Risk factors for severe disease and mortality from COVID-19 include advancing age and comorbidities associated with direct or indirect suppression of the immune system. The consequences of SARS-CoV-2 infection in individuals with primary immunodeficiency (PID) remain uncertain [7]. In the absence of large and/or thorough data, it remains unclear whether PID is a predisposing or, paradoxically, a protective factor for SARS-CoV-2 infection [8]. SARS-CoV-2 infection in children with PID and its complications have not yet been well described, the course of COVID-19 can range from mild illness to death. A larger international retrospective study reported the clinical course of 94 patients with PID, primarily adults, with approximately 30 % of patients having asymptomatic or mild infection, and major risk factors for disease severity including comorbidities also present in the general population [9].

Warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis (WHIM) syndrome is an extremely rare, combined primary immunodeficiency disorder found worldwide, with estimated incidence of 0.23 cases per million births. Almost all WHIM patients have myelokathexis and recurrent infections, and most but not all will eventually develop refractory warts. Hypogammaglobulinemia is the least penetrant phenotype. Myelokathexis refers to retention of neutrophils in the bone marrow. All but a few cases of WHIM syndrome are caused by au-

tosomal dominant gain-of-function mutations in the G protein-coupled, cysteine-X-cysteine chemokine receptor type 4 (CXCR4) [10, 11]. Infections of the upper respiratory tracts and lesions due to human papillomavirus are common [12].

WHIM syndrome is usually classified as severe congenital neutropenia, but most patients have multiple leukocyte deficits [13, 14], even panleukopenia [15], and therefore it also be classified as severe combined immunodeficiency. B-lymphopenia is especially severe, and this probably partly explains the hypogammaglobulinemia [16]. This rare disease, caused by autosomal dominant mutations, is a combined variant of immunodeficiency, which includes myelokathexis, susceptibility to infections, and hypogammaglobulinemia. Myelokathexis is a unique form of acyclic severe congenital neutropenia caused by the accumulation of mature and degenerative neutrophils in the bone marrow. Monocytopenia and lymphopenia, especially B-lymphopenia, also occur [11].

Given the potential risk factors, children with immunodeficiency are at higher risk of severe COVID-19. In order to protect such children, the necessary precautions should be taken such as individually adjusted treatment strategy combined with various therapeutic approaches [17].

The clinical implications of SARS-CoV-2 infection in children with compromised immune system are highly variable and our data of patients with COVID-19 with primary immunodeficiency is insufficient. We report a case of COVID-19 infection with a rare primary immunodeficiency disorder, WHIM syndrome, in an adolescent patient.

Objective: to observe clinical and laboratory features of severe COVID-19 associated with underlying WHIM syndrome among children.

Materials and methods

In February 2022, in the Regional Municipal Non-Profit Facility “Chernivtsi Regional Children’s Clinical Hospital”, a 15-year-old girl has been undergoing inpatient treatment for acute bronchitis, 2019-nCoV acute respiratory infection. Previously, she was diagnosed with WHIM syndrome. The patient was examined and recommended treatment in accordance with applicable national standard guidelines and local protocols.

Results and discussion

We present a clinical case of coronavirus disease caused by SARS-CoV-2 in a female adolescent suffering from existing primary immunodeficiency — WHIM syndrome. A 15-year-old female patient presented to the emergency department with dry cough and dizziness followed by a history of fever (38.2 °C), runny nose and total body weakness of 2 days.

Upon admission to the isolation ward of infectious diseases department of the Regional Municipal Non-Profit Facility “Chernivtsi Regional Children’s Clinical Hospital”, the patient had mild symptoms such as respiratory tract infection and intoxication syndrome. The girl’s me-

dical history records that the young patient is a second child that was delivered vaginally at 41 weeks, with weight of 3 kg, height of 50 cm, and was diagnosed with birth asphyxia and dacryocystitis within the first week of life.

In early childhood, the patient often suffered from respiratory tract infections, in particular, recurrent bilateral suppurative otitis media, community-acquired pneumonia, as well as vulvovaginal candidiasis and acute pyelonephritis. In middle childhood, the girl was diagnosed with synovitis, recurrent chronic pyelonephritis, 3 episodes of community-acquired pneumonia, chicken pox, measles and whooping cough.

When the patient was 12 years old, she had a diagnosis of WHIM syndrome on the basis of molecular genetic testing conducted by Invitae laboratory (USA) that detected mutations in the CXCR4 gene c.1000C>T (p.Arg334*), heterozygous pathogenic. Subsequently, according to the results of the myelogram, there was a decrease in the number of cellular elements in bone marrow preparations with preservation of granulocyte and megakaryocyte hematopoietic progenitors; hyposegmentation of segmented neutrophil nuclei was detected, the share of blast cells was 1.8 %.

Besides the routine immunization according to National Vaccination Calendar of Ukraine, the patient was additionally vaccinated against pneumococcus and meningococcal disease that is caused by the strains A, C, Y and W-135.

In January 2022, the girl underwent planned successful endovascular closure of patent ductus arteriosus performed in the Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (Kyiv, Ukraine).

There have been a few confirmed cases of COVID-19 within the family circle one week prior to the surgery.

When examined, the patient was conscious, did not present confusion or difficulty speaking or understanding speech. Physical development is average, harmonious, mental development is not disturbed. The pupils are equal in size, D = S, round, symmetrical, responsive to light and convergence. There were no signs of facial nerve damage, facial expressions are good. Muscle tone of the upper extremities is good. Tendon reflexes (biceps, triceps, carporadial) are not normal. The skin is pale, clean. Eyes are moist, pharynx is inflamed. Skin turgor and skin elasticity are good. Respiration rate is 22 per minute. Breath is coarse, wheezing lung sounds. Oxygen saturation level is 96 %. Heart sound is normal, heart rate is 98 beats per minute. Abdomen is soft, symmetric, and non-tender without distention. Body temperature is 37.4 °C. The patient presents symptoms of SARS-CoV-2 infection with previously diagnosed WHIM syndrome.

While in the hospital, the blood count of the patient revealed leucopenia (absolute white blood count — 1.8 k/mcL), neutropenia (neutrophil count — 32 %), elevated levels of procalcitonin up to 1.9 ng/mL (reference range < 0.25 ng/mL) and C-reactive protein up to 18 mg/L (reference range < 6 mg/L). D-dimer test showed 1,230 ng/mL (reference value < 500 ng/mL), partial thromboplastin time was 22.5 sec (reference range 23.2–35.2 sec). Other investigations such as urinalysis,

biochemistry blood test, ultrasound of the abdominal organs, electrocardiography and echocardiography have been within normal limits throughout entire course of the treatment. Chest X-ray: lung fields are clear, show fibrotic appearances with interstitial involvement, the roots are fuzzy, deformed. The heart is of normal size and shape, cardiomeastinal contours are within normal limits.

Additional tests to determine the cause of respiratory tract infections included:

- rapid SARS-CoV-2 antigen test (nasopharyngeal swab) — positive;
- polymerase chain reaction (nasopharyngeal swab) — positive.

Based on the available data and patient's medical history, we can conclude a diagnosis of 2019-nCoV acute respiratory disease, acute obstructive bronchitis, respiratory failure type 1–2, primary immunodeficiency disease (WHIM syndrome). Signs of COVID-19 examined in this review include acute respiratory infection, close contact with COVID-19 patients, inflamed pharynx, coarse breath and wheezing lung sounds, leucopenia and neutropenia, positive polymerase chain reaction (nasopharyngeal swab), chest X-ray picture (increased pulmonary vascularity, deformation of the roots), the results of previous genome sequencing.

For patients with primary immunodeficiency, the development of severe symptoms due to COVID-19 is of concern. Therefore, the treatment has to consider severity of COVID-19 as well as address the specific clinical symptoms of each individual affected by immune deficiency disorder. Therapy should include respiratory and hemodynamic support, anti-inflammatory and antithrombotic medications.

There is no standard management for COVID-19 patients with primary immunodeficiency and symptoms vary from one individual to another. Antibacterial treatment should be directed toward the symptoms that are apparent for each individual if any presented.

Our patient has been receiving intravenous fluid drips to maintain the balance of body fluids, systemic and topical short-term anti-inflammatory inhalation therapy along with symptomatic treatment.

With regards to WHIM syndrome, the girl has been receiving injections of granulocyte colony stimulating factor to help normalize hematological parameters. Since the patient was diagnosed with chronic pyelonephritis and recently underwent surgical procedure, she was prescribed first-line empiric therapy with fourth generation cephalosporins to prevent co-infections. The patient responded well to the treatment and was discharged from the hospital after 7 days to continue outpatient treatment.

Conclusions

1. The presented article describes a clinical case of COVID-19 in a female adolescent patient with a primary immunodeficiency. The girl developed mild symptoms that targeted upper and lower respiratory tract.

2. The severity of the infection and recovery prognosis depend on the nature of immunodeficiency disorder and differs between SARS-CoV-2 strains.

3. A treatment plan for a patient with mild COVID-19 infection that presented with bronchitis and preexisting WHIM syndrome included dehydration, systemic and topical anti-inflammatory therapy. As for antibacterial treatment, it is advisable for doctors, who manage patients with WHIM syndrome, to choose a directed treatment that is apparent for each individual. It may require the coordinated efforts of different specialists and may need to adjust treatment plan in the future.

4. Our understanding of COVID-19 illness with overlapping WHIM syndrome is quite limited at the moment. Further sufficient epidemiologic data collection is required.

The authors declare that this article is original, has not been published before and is not currently being considered for publication elsewhere.

References

1. Zimmermann P., Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020 Jun. 39(6). 469-477. doi: 10.1097/inf.0000000000002700.
2. Hong H., Wang Y., Chung H.T., Chen C.J. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr. Neonatol*. 2020. 61(2). 131-132. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.03.001.
3. McLaren S.H., Dayan P.S., Zachariah P., McCann T.A., Lubell T.R. Presence and Duration of Symptoms in Febrile Infants with and without SARS-CoV-2 Infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020 Nov. 39(11). 372-374. doi: 10.1097/inf.0000000000002858.
4. Bellino S., Punzo O., Rota M.C., Del Manso M., Urdiales A.M., Andrianou X. et al. COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy. *Pediatrics*. 2020 Oct. 146(4). e2020009399. doi: 10.1542/peds.2020-009399.
5. Kainth M.K., Goenka P.K., Williamson K.A., Fishbein J.S., Subramony A., Barone S. et al. Early Experience of COVID-19 in a US Children's Hospital. *Pediatrics*. 2020 Oct. 146(4). e2020003186. doi: 10.1542/peds.2020-003186.
6. Verma S., Lumba R., Dapul H.M., Gold-von Simson G., Phoon C.K., Lighter J.L. et al. Characteristics of Hospitalized Children with SARS-CoV-2 in the New York City Metropolitan Area. *Hospital Pediatrics*. 2021 Jan. 11(1). 71-78. doi: 10.1542/hpeds.2020-001917.
7. Adrian M. Shields, Siobhan O. Burns, Sinisa Savic, Alex G. Richter, Ariharan Anantharachagan, Gururaj Arumugakani et al. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021. 147(3). 870-875. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.620.
8. Babaha F., Rezaei N. Primary Immunodeficiency Diseases in COVID-19 Pandemic: A Predisposing or Protective Factor. *American Journal of the Medical Sciences*. 2020. 360(6). 740-741. doi: 10.1016/j.amjms.2020.07.027.
9. Meyts I., Buccioli G., Quinti I., Neven B., Fischer A., Seoane E. et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: an international study. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2021. 147(2). 520-531. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.010.
10. Majumdar S., Murphy P.M. Adaptive Immunodeficiency in WHIM Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. 20(1). 3. doi: 10.3390/ijms20010003.
11. Heusinkveld L.E., Majumdar S., Gao J.L. et al. WHIM Syndrome: from Pathogenesis Towards Personalized Medicine and Cure. *J. Clin. Immunol*. 2019. 39. 532-556. doi: 10.1007/s10875-019-00665-w.
12. Roselli G., Kallikourdis M., Viola A. The WHIM Syndrome. In: D'Elios M., Rizzi M. (eds). *Humoral Primary Immunodeficiencies. Rare Diseases of the Immune System*. Springer, Cham. 2019. 1. 167-177. doi: 10.1007/978-3-319-91785-6_14.
13. Beaussant Cohen S., Fenneteau O., Plouvier E., Rohrlach P.-S., Daltroff G., Plantier I. et al. Description and outcome of a cohort of 8 patients with WHIM syndrome from the French Severe Chronic Neutropenia Registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012. 7. 71. 1-14. doi: 10.1186/1750-1172-7-71.
14. McDermott D.H., Liu Q., Velez D., Lopez L., Anaya-O'Brien S., Ulrick J. et al. A phase 1 clinical trial of long-term, low-dose treatment of WHIM syndrome with the CXCR4 antagonist plerixafor. *Blood*. 2014. 123(15). 2308-2316. doi: 10.1182/blood-2013-09-527226.
15. Palm M.D., Tying S.K., Rady P.L., Tharp M.D. Human papillomavirus typing of verrucae in a patient with WHIM syndrome. *Arch. Dermatol*. 2010. 146. 931-932. doi: 10.1007%2Fs10875-019-00665-w.
16. McDermott D.H., Liu Q., Ulrick J., Kwatema N., Anaya-O'Brien S., Penzak S.R. et al. The CXCR4 antagonist plerixafor corrects panleukopenia in patients with WHIM syndrome. *Blood*. 2011. 118(18). 4957-4962. doi: 10.1182/blood-2011-07-368084.
17. Grasselli G., Pesenti A., Cecconi M. et al. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *JAMA*. 2020. 16(323). 1545-1546. doi: 10.1001/jama.2020.4031.

Received 16.08.2022

Revised 28.08.2022

Accepted 07.09.2022 ■

Information about authors

R.V. Tkachuk, PhD student at the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, e-mail: tkachuk.roman@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6753-2365>

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

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

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

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

I.B. Sichkar, Head of Pulmonology Department of the Regional Municipal Non-Profit Facility "Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital", e-mail: innasichkarmak@gmail.com

B.I. Kushnir, Pediatric Anesthesiologist of the Highest Qualification Category, Infectious Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Regional Municipal Non-Profit Facility "Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital", e-mail: kushnir2201@icloud.com

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

Ткачук Р.В.^{1,2}, Колоскова О.К.¹, Гарас М.Н.¹, Білоус Т.М.¹, Романчук Л.І.¹, Січкач І.Б.², Кушнір Б.І.²

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²Обласне комунальне некомерційне підприємство «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна

Респіраторні симптоми COVID-19 у підлітка з синдромом WHIM: клінічний випадок

Резюме. У разі виникнення коронавірусної хвороби (COVID-19) у дітей, які страждають на первинний імунodefіцит, останній може бути обтяжуючим чи пом'якшуючим фактором перебігу інфекції, що була спричинена коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому-2 (SARS-CoV-2). Синдром WHIM (бородавки, гіпогаммаглобулінемія, інфекції та мієлокатексис) зазвичай класифікують як тяжку вроджену нейтропенію, але більшість пацієнтів мають множинні дефіцити лейкоцитів, навіть панлейкопенію, і тому він також може бути класифікований як тяжкий комбінований імунodefіцит. В-лімфопенія особливо тяжка, і це, ймовірно, частково пояснює гіпогаммаглобулінемію. Це рідкісне захворювання, спричинене автосомно-домінантними мутаціями, є комбінованим варіантом імунodefіциту, що включає мієлокатексис, сприйнятливості до інфекцій та гіпогаммаглобулінемію. Мієлокатексис є унікальною формою ациклічної тяжкої вродженої нейтропенії, спричиненої накопиченням зрілих і дегенеративних нейтрофілів у кістковому мозку. Виникають також моноцитопенія та лімфопенія, особливо В-лімфопенія. У деяких хворих спостерігаються вади розвитку серцево-судинної, сечостатевої та нервової систем, що в цілому може призводити до надзвичайно тяжкого перебігу інфекційного запального процесу, зокрема внаслідок SARS-CoV-2. **Мета:** проаналізувати клініко-лабораторні особливості перебігу коронавірусної хвороби, спричиненої SARS-CoV-2, у пацієнтів з імуносупресією на прикладі клінічного випадку COVID-19 у дитини з раніше діагнованим синдромом WHIM. **Матеріали та методи.** У статті представлено власні спостереження перебігу коронавірусної хвороби в дівчинки-підлітка з попередньо ве-

рифікованим первинним імунodefіцитом (синдром WHIM) у період після хірургічної рутинної корекції відкритої артеріальної протоки. На 2-гу добу раптового початку захворювання дитина була госпіталізована в стані середньої тяжкості з ознаками запалення дихальних шляхів у вигляді ринофарингіту й обструктивного бронхіту. **Результати.** За результатами лабораторних досліджень встановлено лейкопенію, абсолютну нейтропенію, підвищення рівня прокальцитоніну, С-реактивного білка, D-димеру в сироватці крові та скорочення активованого часткового тромбoplastинового часу. Лікування включало гідробалансну терапію перорально та інфузійно, системну та місцеву інгаляційну терапію коротким курсом стероїдів, антибактеріальну терапію цефалоспорином IV покоління, внутрішньовенне введення гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора й симптоматичне лікування. Стан дівчинки поступово покращувався, на 7-му добу вона була виписана зі стаціонару для продовження лікування в амбулаторних умовах. **Висновки.** Тяжкість респіраторної патології та прогноз COVID-19 залежать від типу імунodefіциту й ураженої ланки імунної системи, а також від гетерогенності нових штамів SARS-CoV-2. Обтяжуюча/захисна роль первинного імунodefіциту, зокрема синдрому WHIM, у визначенні тяжкості COVID-19 наразі обмежена через невелику кількість спостережень і потребує подальшого збору даних. У представленому клінічному випадку описується класична середньотяжка коронавірусна інфекція дихальних шляхів у підлітка з первинним імунodefіцитом.

Ключові слова: діти; коронавірусна хвороба COVID-19; респіраторні прояви; синдром WHIM

Механізми дії цитоплазматичних мікроРНК. Частина 5. МікроРНК-опосередкований сайленсинг, що викликається в періоді ініціації і постініціації трансляції

Резюме. У науковому огляді подано механізми дії цитоплазматичних мікроРНК, а саме мікроРНК-опосередкований сайленсинг, що викликається в періоді ініціації і постініціації трансляції. 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. Відомо, що мікроРНК-опосередкований сайленсинг, що викликається в періоді ініціації трансляції, відбувається за рахунок протеїнів Argonaute, які конкурують з кеп-зв'язуючими протеїнами й еукаріотичним фактором ініціації трансляції eIF4E під час взаємодії з 5'кеп-структурою мРНК. У кеп-залежній трансляції еукаріотичний фактор ініціації eIF4E розпізнає 5'кеп і сприяє рекрутингу інших факторів ініціації, зокрема eIF4G, для складання комплексу ініціації трансляції. Також фактор eIF4G взаємодіє з деякими протеїнами PABP, що призводить до утворення замкнутої петлі мРНК, обумовлюючи рекрутинг рибосоми. Наведено, що в періоді постініціації трансляції мікроРНК можуть: 1) викликати припинення трансляції, перешкоджаючи приєднанню або сприяючи дисоціації субодиниць рибосоми; 2) індукувати деградацію мРНК у періоді елонгації або 3) активувати деградацію і секвестрацію протеїнів. Автори показують, що мікроРНК можуть прямо або опосередковано пригнічувати функціонування рибосом, порушуючи формування компетентної 80S рибосоми, або перешкоджаючи приєднанню субодиниць рибосоми до мРНК або її просуванню по мРНК, або сприяючи дисоціації субодиниць рибосоми. Провідну роль у розвитку сайленсингу, обумовленого порушенням асоціації рибосомних субодиниць, відіграє протеїн AGO2. Автори показали, що комплекс «мікроРНК — мРНК-мішень» мігрує на більш легкі полісоми, ніж мРНК, яка не пов'язана з мікроРНК. Комплекс miRISC із мРНК і рибосомами може рекрутувати протеолітичні ферменти, які деградують виникаючий поліпептидний ланцюг. Отже, мікроРНК-опосередкований сайленсинг може викликатися в періодах ініціації і постініціації трансляції.

Ключові слова: мікроРНК; мікроРНК-опосередкований сайленсинг; період ініціації трансляції; період постініціації трансляції; огляд

Вступ

МікроРНК-опосередкований сайленсинг може викликатися в періодах ініціації та постініціації трансляції. Трансляція, процес кодованого мРНК синтезу білка, вимагає складного апарату, що складається з рибосоми, тРНК і додаткових білкових факторів, включаючи аміноацил тРНК синтетази. Рибосома

забезпечує платформу для правильного складання мРНК, тРНК і білкових факторів і несе пептидил-трансферазну активність. Він складається з малої і великої субодиниць. Рибосоми є рибонуклеопротеїновими частинками з ядром рибосомної РНК, з яким пов'язано кілька рибосомних білків. Послідовність і структура рибосомних РНК, тРНК, деяких рибосом-

них білків і деяких додаткових білкових факторів зберігаються в усіх царствах, що лежить в основі спільного походження апарату трансляції. Трансляцію можна розподілити на кілька етапів. З них ініціація є найскладнішою і найбільш розбіжною серед різних царств життя. За останні роки було накопичено велику кількість нової структурної, біохімічної і генетичної інформації щодо ініціації трансляції, що призвело до усвідомлення того, що ініціація також демонструє високий ступінь збереження протягом еволюції [8, 11, 19].

МікроРНК-опосередкований сайленсинг, що викликається в періоді ініціації трансляції

Ініціація трансляції являє собою послідовні молекулярні події, які сприятимуть рекрутингу рибосомних субодиниць. У процесі ініціації трансляції беруть участь десятки основних факторів і численні аксесуарні протеїни, як регулятори, так і репресори процесу [10].

МікроРНК-опосередкований сайленсинг, обумовлений конкуренцією протеїнів Argonaute з кеп-зв'язуючими протеїнами й еукаріотичним фактором ініціації трансляції eIF4E

Протеїни Argonaute конкурують з кеп-зв'язуючими протеїнами (cap binding proteins — CBP) та еукаріотичним фактором ініціації трансляції eIF4E під час взаємодії з 5'кеп-структурою мРНК. У ссавців фактор eIF4E (eIF4E1) є представником сімейства еукаріотних факторів ініціації трансляції, у яке також входять: 4Е-гомологічний протеїн 4ЕНР (eIF4E2) і eIF4E3. У низькій кількості, але повсюдно експресований, 4ЕНР взаємодіє з різними зв'язуючими партнерами, утворюючи численні білкові комплекси, які регулюють трансляцію в різних біологічних контекстах. Задokumentовані функції 4ЕНР у першу чергу стосуються його ролі репресора трансляції, але нещодавні висновки вказують на те, що він також може брати участь в активації трансляції в певних умовах [5]. Рівень показності протеїну 4ЕНР приблизно в 5–10 разів менше, ніж фактора eIF4E. На відміну від фактора eIF4E протеїн 4ЕНР не асоціюється з фактором eIF4G [17].

У кеп-залежній трансляції еукаріотичний фактор ініціації eIF4E розпізнає 5'кеп і сприяє рекрутингу інших факторів ініціації, зокрема eIF4G, для складання комплексу ініціації трансляції. Також фактор eIF4G взаємодіє з деякими протеїнами PABP, що призводить до утворення замкнутої петлі мРНК, обумовлюючи рекрутинг рибосом [18, 21]. Протеїн AGO2 зв'язується одночасно з 5'кеп-структурою і 3'UTR цільової мРНК, тому запобігає розпізнаванню кеп-фактором eIF4E. Запобігання взаємодії фактора eIF4E з кеп-структурою мРНК пригнічує початок трансляції, тому що перешкоджає молекулі мРНК приймати активну замкнуту форму, яка необхідна для ініціації трансляції (рис. 1) [1, 6, 16, 23].

МікроРНК-опосередкований сайленсинг, що викликається в періоді постініціації трансляції

З огляду на те, що стадія ініціації трансляції завершується переміщенням рибосом на мРНК, а більшість молекул мікроРНК асоціюються з полісомою, не дивно, що мікроРНК можуть впливати на процес трансляції не тільки за рахунок пригнічення в періоді ініціації, але й у періоді постініціації. У періоді постініціації трансляції мікроРНК можуть: 1) викликати припинення трансляції, перешкоджаючи приєднанню або сприяючи дисоціації субодиниць рибосом; 2) індукувати деградацію мРНК у періоді елонгації або 3) активувати деградацію і секвестрацію протеїнів [9, 14].

МікроРНК-опосередкований сайленсинг, що обумовлений порушенням функціонування рибосом

МікроРНК можуть прямо або опосередковано пригнічувати функціонування рибосом, порушуючи формування компетентної 80S рибосом, або перешкоджаючи приєднанню субодиниць рибосом до мРНК

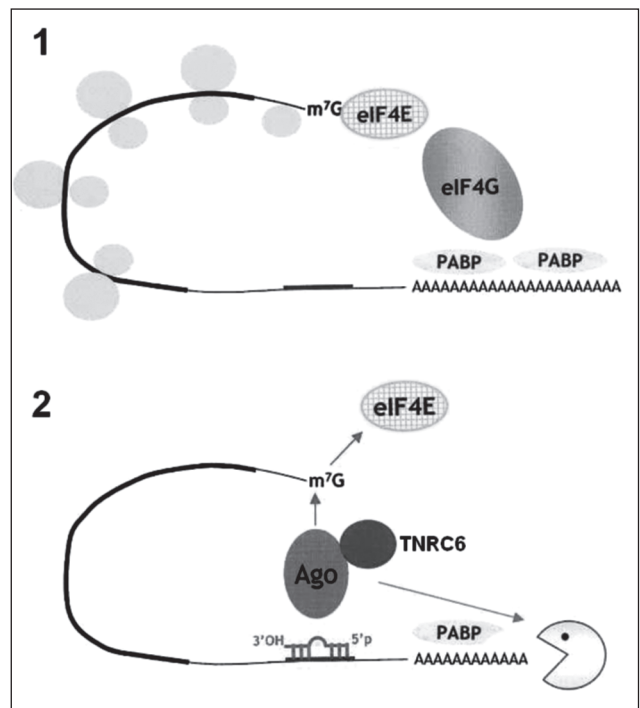


Рисунок 1. Механізм мікроРНК-асоційованого сайленсингу, обумовленого конкуренцією протеїнів Argonaute з еукаріотичним фактором ініціації трансляції eIF4E [20]

Примітка: 1) формування замкнутої петлі мРНК за рахунок взаємодії між PABP, пов'язаними з 3'полі(А)-хвостом мРНК, ініційоване фактором eIF4G, пов'язаним з фактором eIF4E; 2) комплекс протеїнів AGO і TNRC6 з мікроРНК може зв'язуватися як із 5'-кеп-структурою m7G мРНК, перешкоджаючи взаємодії фактора ініціації трансляції eIF4E з 5'-кеп, так і з цільовим сайтом 3'UTR мРНК. Обидві взаємодії перешкоджають формуванню трансляційної активної замкнутої петлі мРНК.

або її просуванню по мРНК, або сприяючи дисоціації субодиниць рибосоми.

Встановлено, що протеїни AGO рекрутують на 3'UTR цільової мРНК фактор 6 ініціації трансляції (eukaryotic translation initiation factor 6 — eIF6) [7]. Фактор eIF6 є протеїном, який запобігає складанню рибосом за рахунок зв'язування з субодиницею 60S, що порушує її взаємодію з рибосомною субодиницею 40S. У полісомі фактор eIF6 є компонентом передрибосомних частинок і бере участь у біогенезі 60S-субодиниць. Фактор eIF6 необхідний для тканинно-специфічного розвитку й трансформації, зумовленої онкогенами [12]. У клітинах як хробака, так і людини антиасоціаційний фактор eIF6 асоціюється з РНК-індукованим сайленсингом [3]. Протеїн AGO2 рекрутується на трансляційну репресовану мРНК, можливо, тому, що дані мРНК мають збільшене представництво рибосомних 40S субодиниць, які не пов'язані з субодиницями 60S. Було показано, що протеїн AGO2, рекрутуючи антиасоціаційний фактор eIF6, запобігає з'єднанню 60S субодиниць з трансляційними репресованими мРНК [4].

Комплекс miRISC може запобігати асоціації рибосомних субодиниць із цільовою мРНК або фізично перешкоджати їх просуванню уздовж молекули мРНК. Провідну роль у розвитку сайленсингу, обумовленого порушенням асоціації рибосомних субодиниць, відіграє протеїн AGO2 (рис. 2) [24].

Спочатку протеїн AGO2 визначався як протеїн, пов'язаний з рибосою, який стабілізує 40S-комплекси, асоційовані з мРНК. Протеїн AGO2 може мікроРНК-опосередкованим способом рекрутувати на мРНК і запобігти приєднанню 60S-субодиниць до мРНК [25].

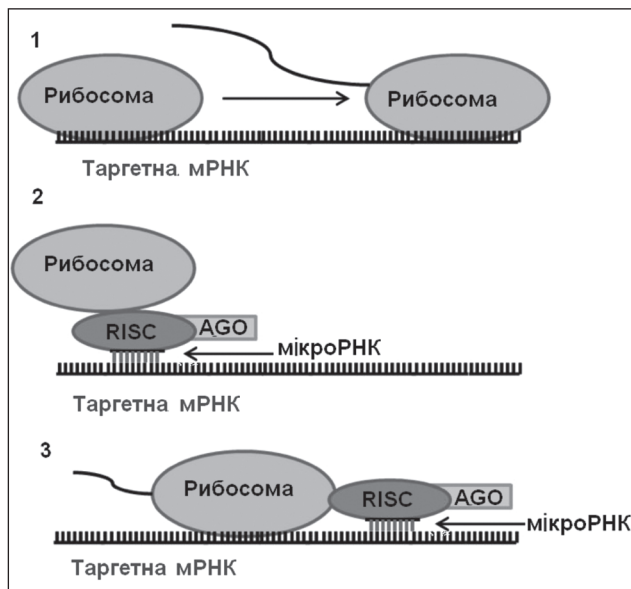


Рисунок 2. Вплив мікроРНК на функціонування рибосом [24]

Примітка: 1) елонгація трансляції; 2) комплекс miRISC запобігає асоціації рибосоми з таргетною мРНК, взаємодіючи з кеп-структурою мРНК; 3) комплекс miRISC перешкоджає просуванню рибосоми

МікроРНК-опосередкована деградація мРНК у періоді елонгації

Елонгація, або подовження, трансляції — це висококоординований процес, що включає ітераційні цикли трьох основних реакцій: декодування аміноацил-тРНК (aa-тРНК), утворення пептидного зв'язку і транслокація; ці етапи каталізуються eEF1A, великою рибосомною субодиницею (60S) і eEF2 відповідно. Рибосоми зазнають суттєвих конформаційних перебудов під час елонгації, чергуючи два основні стани, що відповідають пост- і претранслокаційним станам, або необоротним і оборотним (спочатку називалися класичними і гібридними станами тРНК) [2, 26].

Trinh To Tat і співавтори [22] надали докази того, що мікроРНК сприяють посиленню деградації мРНК під час активної трансляції (рис. 3).

Автори показали, що комплекс «мікроРНК — мРНК-мішень» мігрує на більш легкі полісоми, ніж мРНК, яка не пов'язана з мікроРНК. Необхідно підкреслити, що комплекси «мікроРНК — мРНК-мішень» незмінно асоційовані з полісомою. Під час трансляції виникає розпад молекули мРНК, який ініціюється декепуванням і в подальшому переходить в XRN1-

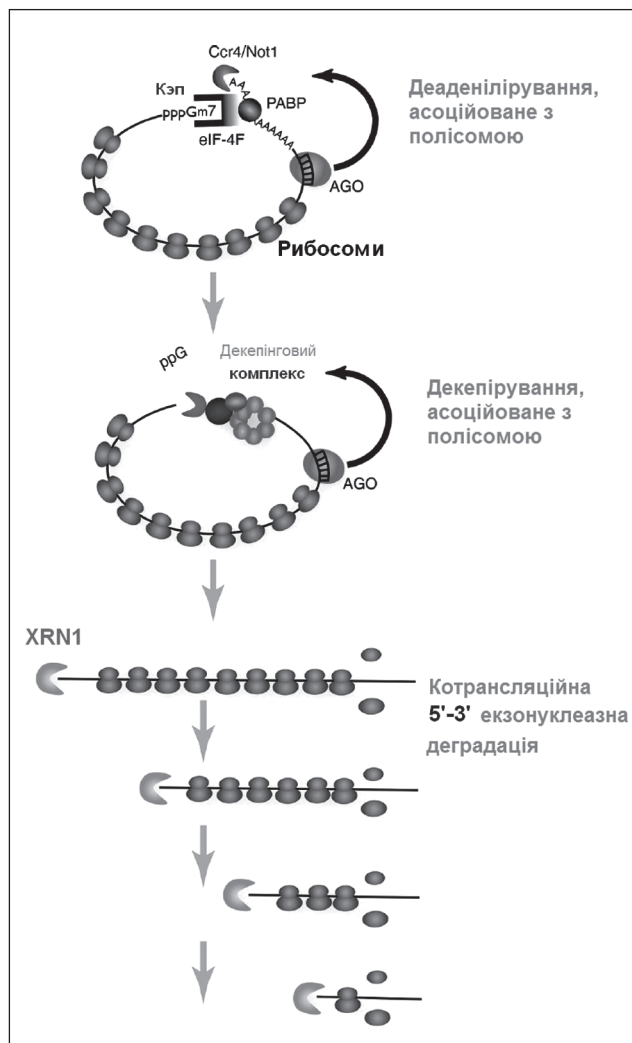


Рисунок 3. МікроРНК-опосередкована котрансляційна деградація мРНК [22]

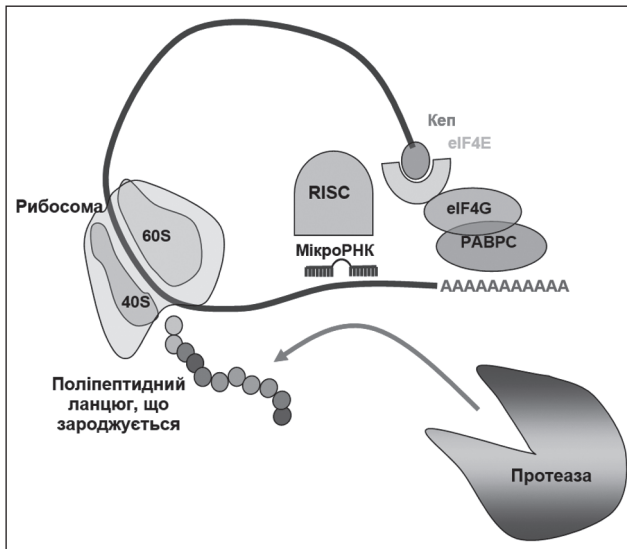


Рисунок 4. Котрансляційна деградація поліпептидної послідовності, що зароджується

опосередковану 5'-3'-деградацію мРНК до останньої трансляційної рибосоми.

**Котрансляційна деградація поліпептиду,
що зароджується**

Комплекс miRISC із мРНК і рибосомами може рекрутувати протеолітичні ферменти, які деградують виникаючий поліпептидний ланцюг (рис. 4) [15].

Шляхи розпаду 5'-3' РНК є критичними для контролю якості й регуляції експресії генів. Структурні й біохімічні дослідження дозволили зрозуміти ключові нуклеази, які здійснюють деаденілювання, декепування й екзонуклеоліз під час 5'-3'-розпаду, але детальне розуміння того, як ці дії координуються, лише починає з'являтися [13].

Висновки

Отже, мікроРНК-опосередкований сайленсінг може викликатися в періодах ініціації та постініціації трансляції. Молекулярні події, які сприятимуть рекрутингу рибосомних субодиниць, являють собою ініціацію трансляції: мікроРНК-опосередкований сайленсінг, що обумовлений порушенням функціонування рибосом; мікроРНК-опосередкована деградація мРНК у періоді елонгації або котрансляційна деградація поліпептиду, що зароджується, викликаються в періоді постініціації трансляції мікроРНК.

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

Список літератури

1. Aguilar-Valles A., Haji N., De Gregorio D. et al. Translational control of depression-like behavior via phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 4E. *Nat. Commun.* 2018. 9. 2459. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04883-5>.
2. Allen G., Weiss B., Panasenok, O.O., Huch S., Villanyi Z., Albert B. et al. *Not1* and *Not4* inversely determine mRNA solubility that

sets the dynamics of co-translational events. *bioRxiv*. 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.03.14.484207>.

3. Brina D., Grosso S., Miluzio A., Biffo S. Translational control by 80S formation and 60S availability: the central role of eIF6, a rate limiting factor in cell cycle progression and tumorigenesis. *Cell. Cycle*. 2011 Oct 15. 10(20). 3441-6. doi: 10.4161/cc.10.20.17796.
4. Chendrimada T.P., Finn K.J., Ji X. et al. MicroRNA silencing through RISC recruitment of eIF6. *Nature*. 2007 Jun 14. 447(7146). 823-8. doi: 10.1038/nature05841.
5. Christie M., Igrēja C. eIF4E-homologous protein (4EHP): a multifarious cap-binding protein. *The FEBS Journal*. 2021. <https://doi.org/10.1111/febs.16275>.
6. Da Sacco L., Masotti A. Recent insights and novel bioinformatics tools to understand the role of microRNAs binding to 5' untranslated region. *Int. J. Mol. Sci.* 2012 Dec 27. 14(1). 480-95. doi: 10.3390/ijms14010480.
7. Eulalio A., Huntzinger E., Izaurralde E. GW182 interaction with Argonaute is essential for miRNA-mediated translational repression and mRNA decay. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2008 Apr. 15(4). 346-53. doi: 10.1038/nsmb.1405.
8. Fraser C.S. Quantitative studies of mRNA recruitment to the eukaryotic ribosome. *Biochimie*. 2015 Jul. 114. 58-71. doi: 10.1016/j.biochi.2015.02.017.
9. Hendrickson D.G., Hogan D.J., McCullough H.L. et al. Concordant regulation of translation and mRNA abundance for hundreds of targets of a human microRNA. *PLoS Biol.* 2009 Nov. 7(11). e1000238. doi: 10.1371/journal.pbio.1000238.
10. Hinnebusch A.G. Molecular mechanism of scanning and start codon selection in eukaryotes. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2011 Sep. 75(3). 434-67, first page of table of contents. doi: 10.1128/MMBR.00008-11.
11. Hinnebusch A.G. The scanning mechanism of eukaryotic translation initiation. *Annu Rev. Biochem.* 2014. 83. 779-812. doi: 10.1146/annurev-biochem-060713-035802.
12. Miluzio A., Beugnet A., Volta V., Biffo S. Eukaryotic initiation factor 6 mediates a continuum between 60S ribosome biogenesis and translation. *EMBO Rep.* 2009 May. 10(5). 459-65. doi: 10.1038/embo.2009.70.
13. Mugridge J.S., Collier J., Gross J.D. Structural and molecular mechanisms for the control of eukaryotic 5'-3' mRNA decay. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2018. 25. 1077-1085. <https://doi.org/10.1038/s41594-018-0164-z>.
14. Petersen C.P., Bordeleau M.E., Pelletier J., Sharp P.A. Short RNAs repress translation after initiation in mammalian cells. *Mol. Cell*. 2006 Feb 17. 21(4). 533-42. doi: 10.1016/j.molcel.2006.01.031.
15. Pillai R.S., Bhattacharyya S.N., Filipowicz W. Repression of protein synthesis by miRNAs: how many mechanisms? *Trends Cell. Biol.* 2007 Mar. 17(3). 118-26. doi: 10.1016/j.tcb.2006.12.007.
16. Piserà A., Campo A., Campo S. Structure and functions of the translation initiation factor eIF4E and its role in cancer development and treatment. *J. Genet. Genomics*. 2018 Jan 20. 45(1). 13-24. doi: 10.1016/j.jgg.2018.01.003.
17. Rhoads R.E. eIF4E: new family members, new binding partners, new roles. *J. Biol. Chem.* 2009 Jun 19. 284(25). 16711-5. doi: 10.1074/jbc.R900002200.
18. Romagnoli A., D'Agostino M., Ardiccioni C. et al. Control of the eIF4E activity: structural insights and pharmacological implications. *Cell. Mol. Life Sci.* 2021. 78. 6869-6885. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03938-z>.
19. Shirokikh N.E., Preiss T. Translation initiation by cap-dependent ribosome recruitment: Recent insights and open questions. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2018 Jul. 9(4). e1473. doi: 10.1002/wrna.1473.

20. Standart N., Jackson R.J. MicroRNAs repress translation of m7Gppp-capped target mRNAs in vitro by inhibiting initiation and promoting deadenylation. *Genes. Dev.* 2007 Aug 15. 21(16). 1975-82. Doi: 10.1101/gad.1591507.
21. Takegaki J., Ogasawara R., Kouzaki K. et al. The distribution of eukaryotic initiation factor 4E after bouts of resistance exercise is altered by shortening of recovery periods. *J. Physiol. Sci.* 2020. 70. 54. <https://doi.org/10.1186/s12576-020-00781-y>.
22. Tat T.T., Maroney P.A., Chamnongpol S. et al. Cotranslational microRNA mediated messenger RNA destabilization. *Elife.* 2016 Apr 8. 5. pii: e12880. doi: 10.7554/eLife.12880.
23. 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.
24. Virtue A., Wang H., Yang X.F. MicroRNAs and toll-like receptor/interleukin-1 receptor signaling. *J. Hematol. Oncol.* 2012 Oct 18. 5. 66. doi: 10.1186/1756-8722-5-66.
25. Wang B., Yanez A., Novina C.D. MicroRNA-repressed mRNAs contain 40S but not 60S components. *Proc. Natl Acad. Sci USA.* 2008 Apr 8. 105(14). 5343-8. doi: 10.1073/pnas.0801102105.
26. Wu C.Ch.-Ch., Zinshteyn B., Wehner K.A., Green R. High-Resolution Ribosome Profiling Defines Discrete Ribosome Elongation States and Translational Regulation during Cellular Stress. *Molecular. Cell.* 2019. 73(5). 959-970. e5. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.12.009>.

Отримано/Received 19.09.2022

Рецензовано/Revised 03.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 10.10.2022 ■

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 5. MicroRNA-mediated silencing caused during translation initiation and post-initiation**

Abstract. The scientific review considers the mechanisms of action of cytoplasmic microRNAs, namely miRNA-mediated silencing, which is caused during the initiation and post-initiation period of 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. It is known that miRNA-mediated silencing caused during translation initiation occurs due to Argonaute proteins, which compete with cap-binding proteins and the eukaryotic translation initiation factor eIF4E during interaction with the 5'cap structure of mRNA. In cap-dependent translation, the eukaryotic initiation factor eIF4E recognizes the 5'cap and promotes the recruitment of other initiation factors, in particular eIF4G, to assemble the translation initiation complex. Also, the eIF4G factor interacts with some PABP proteins, which leads to the formation of a closed loop of mRNA, determining the recruitment of the ribosome. It is stated that in the post-initiation period of translation, microRNAs can: 1) terminate translation, preventing the attachment or promoting

the dissociation of ribosome subunits; 2) induce mRNA degradation during the elongation period or 3) activate protein degradation and sequestration. The authors state that microRNAs can directly or indirectly inhibit the functioning of ribosomes, disrupting the formation of a competent 80S ribosome, or preventing the attachment of ribosome subunits to mRNA, or its promotion along the mRNA, or promoting the dissociation of ribosome subunits. AGO2 protein plays a leading role in the development of silencing caused by disruption of the association of ribosomal subunits. The authors showed that the miRNA-mRNA-target complex migrates to lighter polysomes than mRNA that is not associated with miRNA. The miRISC complex with mRNA and ribosomes can recruit proteolytic enzymes that degrade the nascent polypeptide chain. Thus, miRNA-mediated silencing can be induced during the initiation and post-initiation periods of translation.

Keywords: microRNA; miRNA; miR; miRNA-mediated silencing; initiation period of translation; post-initiation period of translation; review



«Аксімед»
завжди
попереду!

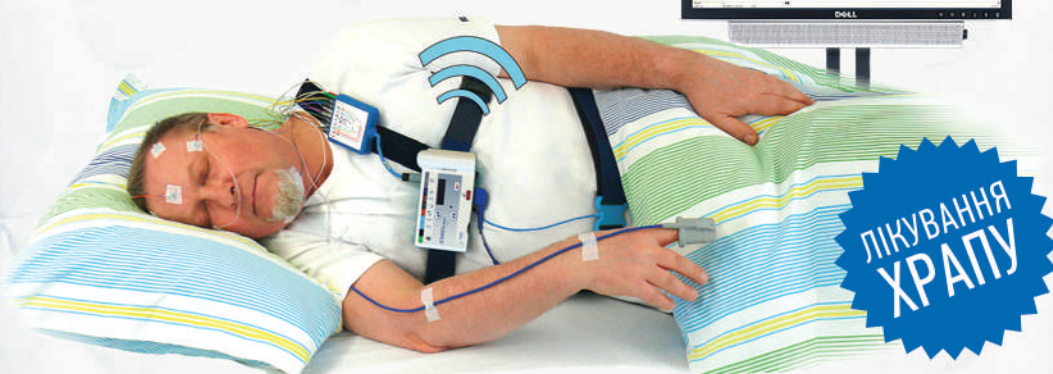
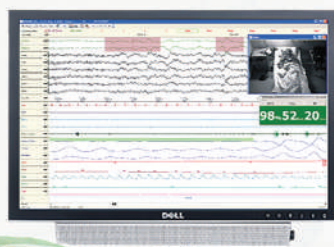
НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності^{1, 2}
- у період годування груддю^{1, 2} • у дорослих та дітей^{1, 2}

Інформація про безрецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження на конференціях та спеціалізованій пресі для медичних та фармацевтичних працівників.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату
ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200® (JODOMARIN® 200®)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг, або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. **Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду.** Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вузлів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці,

а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузлів автономної щитоподібної залози і при призначенні йоду у дозових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, експлозивний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інших знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин® 100, Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини, наприклад склянкою води. Немовлятам та дітям до 3 років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 № 2237, РП № UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування. Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

** Згідно з даними роздільного аудиту системи дослідження ринку «Фармаксплорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ, код ЗН03С, за 2021 р.

UA_Jod_01-2022_V1_Press. Матеріал затверджено 09.02.2022.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 № 2237, РП № UA/0156/01/01;
2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02.



Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI