

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 18, № 1, 2023

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY
Publishing house

Том 18, № 1, 2023

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ





«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

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

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

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

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

БУКВАМЕД
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

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 18, № 1, 2023

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 18, № 1, 2023

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 19.01.2023 р., протокол № 5

Українською та англійською мовами
Свідectво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 21341-11141ПР.

Видано Міністерством юстиції України 09.06.2015 р.

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 11,39
Зам. 2023-сн-127. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

а/с 74, м. Київ, 04107, Україна

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, Україна

Свідectво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Абатуров Олександр Євгенович
(Дніпро, Україна)

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ, Україна)

Больбот Ю.К. (Дніпро, Україна)

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

Гнатейко О.З. (Львів, Україна)

Дегтяр В.А. (Дніпро, Україна)

Іванов Д.Д. (Київ, Україна)

Карімджанов І.А. (Узбекістан)

Крамарьов С.О. (Київ, Україна)

Кривопустов С.П. (Київ, Україна)

Крючко Т.О. (Полтава, Україна)

Леженко Г.О. (Запоріжжя, Україна)

Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)

Омельченко Л.І. (Київ, Україна)

Хайтович М.В. (Київ, Україна)

Чернишова О.Є. (Лиман, Україна)

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, Україна)

Аряєв М.Л. (Одеса, Україна)

Бережний В.В. (Київ, Україна)

Бондаренко І.М. (Дніпро, Україна)

Відповідальний секретар
Бабиц В.Л. (Дніпро, Україна)

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, 2023

© Донецький національний медичний університет, 2023

© Заславський О.Ю., 2023



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 18, № 1, 2023

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 19.01.2023, Protocol № 5

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 11.39.
Order 2023-ch-127. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:
P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
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, Ukraine
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Aleksandr Abaturov
(Dnipro, Ukraine)

Editorial Board

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

Academic Advisor

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

Executive Secretary

Babych V.L. (Dnipro, Ukraine)

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, 2023
© Donetsk National Medical University, 2023
© Zaslavsky O.Yu., 2023

3mict

Оригінальні дослідження

Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р.,
Камінська Т.М., Банадига Н.В., Колоскова О.К.,
Личковська О.А., Гаращенко Т.А., Подольський Вл.В.,
Подольський В.В.

Аналіз поширеності COVID-19 серед
дитячого населення України
в перший рік пандемії 7

Абатуров О.Е., Крючко Т.О., Кривуша О.Л.,
Бабич В.Л., Токарева Н.М., Ткаченко О.Я.

Вплив поєднаної терапії солями кальцію
та вітаміном D на концентрацію
макро- та мікроелементів у слині дітей
раннього віку 12

Марушко Т.В., Онуфрейв О.Є., Марушко Ю.В.,
Герман О.Б.

Рівень антитіл до адалімумабу в дітей
з ювенільним ідіопатичним артритом
на різних етапах лікування..... 17

Гавриленко Ю.В., Кияница М.А.

Ефективність і безпечність застосування
Зіпелор льодяників у дітей при лікуванні
гострого фарингіту 25

Мозирська О.В.

Вивчення впливу atopічного дерматиту
в дітей на якість життя сімей..... 30

Пишник А.И., Няньковський С.Л.

Нутритивне забезпечення дітей дошкільного віку
з порушеннями психомоторного розвитку 35

Крючко Т.О., Ткаченко О.Я., Щербак В.В.,
Климко Д.О., Олійніченко М.О., Клишта В.В.

Роль комплексного застосування назальної іригаційної та антигістамінної терапії в лікуванні алергічного риніту в дітей..... 45

Абатуров О.Е., Товарницька А.О.

Протизапальний вплив miR-148a грудного
молока на стан слизових оболонок
у недоношених новонароджених дітей 59

Ковальчук Т.А., Боярчук О.Р.

Показники якості життя у дітей
із нетравматичними несинкопальними
транзиторними втратами
свідомості та їхніх родин 67

Contents

Original Researches

*Yu.G. Antypkin, V.F. Lapshyn, T.R. Umanets,
T.M. Kaminska, N.V. Banadyha, O.K. Koloskova,
O.L. Lychkovska, T.A. Harashchenko, Vi.V. Podolskiy,
V.V. Podolskiy*

Analysis of the COVID-19 prevalence among children in Ukraine during the first year of the pandemic..... 7

*O.E. Abaturov, T.O. Kryuchko, O.L. Kryvusha,
V.L. Babych, N.M. Tokareva, O.Y. Tkachenko*

The effect of combined therapy with calcium salts and vitamin D on the concentration of macro- and microelements in saliva in young children 12

*T.V. Marushko, O.Ye. Onufreiv, Yu.V. Marushko,
O.B. German*

Levels of antibodies to adalimumab
in children with juvenile idiopathic arthritis
at different stages of treatment 17

Yu. V. Havrylenko, M. A. Kyianvitsia

Effectiveness and safety of Zipelor
lozenges in children in the treatment
of acute pharyngitis 25

O. Mozyrska

Study of the impact of atopic dermatitis
in children on the quality of life of families 30

A.I. Pushnyk, S.L. Nyankovsky

Nutrient support for preschool children
with psychomotor disorders..... 35

*T.O. Kryuchko, O.Ya. Tkachenko, V.V. Shcherbak,
D.O. Klymko, M.O. Oliinichenko, V.V. Klyshch*

The role of a combined use of nasal irrigation and antihistamine therapy in the treatment of allergic rhinitis in children 45

O.E. Abaturov, A.O. Tovarnytska

Anti-inflammatory effect of breast milk
miR-148a on the state of mucous
membranes in premature newborns 59

T.A. Kovalchuk, O.R. Boyarchuk

Quality of life indicators in children
with non-traumatic and non-syncopal
transient loss of consciousness
and their families..... 67

Для здоров'я кісток та суглобів



Кальцикер, РП №: UA/2515/01/01. Кальцикер Адванс, Кальцикер Форте, дієтичні добавки, не є лікарськими засобами. Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціальних семінарах, конференціях з медичної тематики або для розміщення в наукових фахових виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Повна інформація про застосування та повний перелік протипоказань і побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування препарату та в листках-вкладках.

Тимошина О.В., Овчаренко Л.С., Вертегел А.О.,
Самохін І.В., Кряжев О.В.

Комплексна оцінка деяких параметрів
фагоцитозу у дітей віком 2–5 років залежно
від частоти захворюваності на гострі
респіраторні інфекції..... 74

Семен М.О., Личковська О.Л.

Рівень особистісної тривожності
та соматизації у дітей з синдромом
подрозного кишечника 80

Огляд літератури

Борисова Т.П.

Принципи безпечного використання
ібупрофену при лихоманці в дітей
з бронхіальною астмою..... 53

Випадок із практики

Величко В.І., Лагода Д.О., Корнован Г.В.,
Бажора Я.І.

Роль сім'ї у лікуванні ожиріння у дітей.
Клінічний випадок 87

Теоретична медицина

Абатуров О.Є., Бабич В.Л.

Роль мікроРНК у розвитку захворювань
гепатобілярної системи..... 91

O.V. Tymoshyna, L.S. Ovcharenko, A.O. Verthehel,
I.V. Samokhin, O.V. Kryazhev

Comprehensive evaluation of some phagocytosis
parameters in children aged 2–5 years,
depending on the incidence of acute
respiratory infections 74

M.O. Semen, O.L. Lychkovska

Trait anxiety and somatization
levels in children
with irritable bowel syndrome..... 80

Review of Literature

T.P. Borysova

Principles of safe use of ibuprofen
for fever in children with bronchial
asthma..... 53

Case Report

V.I. Velychko, D.O. Lahoda, G.V. Kornovan,
Y.I. Bazhora

The role of the family in the treatment
of obesity in children. Clinical case 87

Theoretical Medicine

O.E. Abaturov, V.L. Babych

The role of miRNAs in the development
of hepatobiliary diseases..... 91

УДК 616.98-036-07:578.834.11-053.2477

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1551>

Антипкін Ю.Г.¹, Лапшин В.Ф.¹, Уманець Т.Р.¹, Камінська Т.М.², Банадига Н.В.³,
Колоскова О.К.⁴, Личковська О.Л.⁵, Гаращенко Т.А.¹, Подольський В.В.¹,
Подольський В.В.¹

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»,
м. Київ, Україна

²КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня», м. Київ, Україна

³Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

⁴Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

⁵Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Аналіз поширеності COVID-19 серед дитячого населення України в перший рік пандемії

Резюме. Актуальність. Вивчення показників поширеності COVID-19 у дітей є важливим для постійного моніторингу епідемічної ситуації, визначення найбільш вразливої категорії дітей і планування профілактичних заходів. **Метою** нашого дослідження було ретроспективне вивчення поширеності COVID-19 у дітей України за період 2020 року. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз поширеності COVID-19 серед дитячого населення різних областей України за даними офіційної статистичної звітності МОЗ України. **Поширеність COVID-19** розраховувалась як число випадків на 100 тисяч дитячого населення. **Результати.** Серед населення України діти, у яких зареєстрована SARS-CoV-2-інфекція, становили 0,12 %, серед дитячого населення України — 0,7 %, показник поширеності — 688,64. Найбільша поширеність COVID-19 у дітей за період 2020 року спостерігалась в м. Києві, Чернівецькій, Запорізькій областях, а найменша реєструвалась у Кіровоградській, Луганській і Донецькій областях. У віковій структурі дітей України із зареєстрованими випадками SARS-CoV-2-інфекції переважали підлітки (63,8 %). **Висновки.** Найбільш вразливою до інфікування SARS-CoV-2 віковою групою дітей України були підлітки. Відносно низька поширеність COVID-19 серед дітей в Україні може свідчити про гіподіагностику внаслідок недостатнього охоплення лабораторним тестуванням на SARS-CoV-2-інфекцію в перший рік пандемії.

Ключові слова: COVID-19; SARS-CoV-2; поширеність; діти

Вступ

Пандемія коронавірусного захворювання 2019 (від англ. Corona Virus Disease 2019, COVID-19), викликана вірусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus), почалась у грудні 2019 року в провінції Хубей Китайської Народної Республіки, а 30 січня 2020 року Надзвичайний комітет ВООЗ оголосив глобальну надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я [1].

Збудником коронавірусної інфекції COVID-19 є вірус SARS-CoV-2, що належить до бета-коронавірусів підродина Orthocoronavirinae родини одноланцюго-

вих РНК-вірусів Coronaviridae. Станом на 2020 рік це сьомий відомий коронавірус, що здатний викликати інфекцію в людей [2].

Хоча поширеність COVID-19 серед дітей нижче, ніж у дорослих, захворювання реєструється в різному віці, навіть у новонароджених і дітей до року, а сімейні випадки добре задокументовані [3, 4].

Поширеність COVID-19 у дітей із часом змінювалась. Так, китайські центри з контролю й профілактики захворювань повідомляли, що тільки 2 % з 72 314 зареєстрованих випадків мали місце в дітей [5]. Пізніше

дані США показали, що діти становлять 9–12 %, і вже до середини листопада 2020 року кількість випадків COVID-19 у дітей перевищила позначку в 1 мільйон [6].

Серед країн з найвищою поширеністю COVID-19 у дітей були: Китай — 2,2 % [8]; США — 2,0 % [7]; Італія — 1,2 % [9] та Іспанія — 0,8 % [10].

COVID-19 частіше реєструвався в дітей вікової групи від 12 до 17 років порівняно з віковою групою від 5 до 11 років [11]. Немовлята становили 0,3 % усіх дітей з COVID-19 [12]. Отже, до SARS-CoV-2-інфекції вразливі всі вікові категорії дітей.

Вивчення показників поширеності COVID-19 у дітей є вкрай важливим для постійного моніторингу епідемічної ситуації та менеджменту, визначення найбільш вразливої категорії дітей і планування профілактичних заходів.

Метою нашого дослідження було ретроспективне вивчення поширеності COVID-19 у дітей України за період 2020 року.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз поширеності COVID-19 серед дитячого населення областей України. Реєстрація випадків хвороби COVID-19 проводилась на основі даних первинної облікової документації № 058/0

«Екстрене повідомлення про інфекційне захворювання, харчове, гостре професійне отруєння, незвичайну реакцію на щеплення», затвердженої наказом МОЗ України від 10 січня 2006 року № 1, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 8 червня 2006 року за № 686/12560.

Застосовувались методи статистичної оцінки та епідеміологічного аналізу відповідних даних Центру громадського здоров'я МОЗ України, Державного центру статистики України, Департаментів охорони здоров'я та обласних лабораторних центрів МОЗ України.

Поширеність COVID-19 розраховувалась як число випадків на 100 тисяч дитячого населення за 2020 рік.

Математичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою стандартних статистичних пакетів програми Statistica 13.0 (StatSoft Inc., серія № ZZS9990000099100363DEMO-L) з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода EULAID:O15 RTM VL.1 RTM RU).

Результати та обговорення

Серед населення України діти, у яких зареєстрована SARS-CoV-2-інфекція, становили 0,12 % за 2020 рік, а поширеність на 100 000 дитячого населення визначе-

Таблиця 1. Поширеність COVID-19 серед дитячого населення по регіонах України

Області України	Кількість усіх зареєстрованих випадків серед дітей	Поширеність в Україні	Поширеність по регіонах	СШ (95% ДІ)
Вінницька	1000	688,64	353,77	0,51 (0,48–0,55)
Волинська	1583		667,05	0,97 (0,92–1,02)
Дніпропетровська	2293		398,29	0,58 (0,55–0,6)
Донецька	1514		264,46	0,38 (0,36–0,4)
Житомирська	1626		690,26	1,0 (0,95–1,05)
Закарпатська	1478		508,43	0,74 (0,7–0,78)
Запорізька	3540		1218,57	1,78 (1,72–1,84)
Івано-Франківська	1505		547,71	0,79 (0,75–0,84)
Київська	3502		991,29	1,44 (1,4–1,49)
м. Київ	8135		1428,53	2,09 (2,04–2,14)
Кіровоградська	256		155,67	0,22 (0,2–0,25)
Луганська	429		160,11	0,23 (0,21–0,25)
Львівська	2436		503,73	0,73 (0,7–0,76)
Миколаївська	1555		762,62	1,74 (1,67–1,82)
Одеська	3652		778,98	1,13 (1,09–1,17)
Полтавська	904		390,88	0,57 (0,53–0,6)
Рівненська	2145		777,51	1,13 (1,08–1,18)
Сумська	1517		912,70	1,33 (1,26–1,4)
Тернопільська	2160		1112,37	1,62 (1,55–1,69)
Харківська	2820		654,44	0,95 (0,91–0,99)
Херсонська	970		497,88	0,72 (0,68–0,77)
Хмельницька	1420		609,18	0,88 (0,84–0,93)
Черкаська	1992		1018,08	1,48 (1,42–1,55)
Чернівецька	2368		1293,13	1,89 (1,81–1,97)
Чернігівська	1082	686,60	1,0 (0,94–1,06)	

Примітка: курсивом виділено значення СШ, що відповідають вірогідним відмінностям ($p \leq 0,05$).

на як 688,64. Серед дитячого населення України частка зареєстрованих випадків SARS-CoV-2-інфекції в дітей становила 0,7 %.

Найбільша поширеність COVID-19 у дітей за період 2020 року спостерігалась у м. Києві (1428,53), Чернівецькій (1293,13), Запорізькій (1218,57) і Миколаївській (762,62) областях, а найменша реєструвалась у Кіровоградській (155,67), Луганській (160,11), Донецькій (264,46) областях. А показники у Волинській (667,05), Житомирській (690,26), Чернігівській (686,60) областях вірогідно не відрізнялися від поширеності COVID-19 в Україні у 2020 році (табл. 1). Слід відзначити, що серед усіх випадків COVID-19, зареєстрованих у 2020 році у м. Києві як регіоні з найбільшим поширенням даної хвороби, захворювання дітей становили 7,2 %.

Шанси поширення SARS-CoV-2-інфекції серед дітей були вірогідно вищі порівняно з Україною у 2,09 разів у м. Києві (співвідношення шансів (СШ) = 2,09; 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,04–2,14), у 1,89 разів — в Чернівецькій (СШ = 1,89; 95% ДІ 1,81–1,97), у 1,78 разів — в Запорізькій (СШ = 1,78; 95% ДІ 1,72–1,84), у

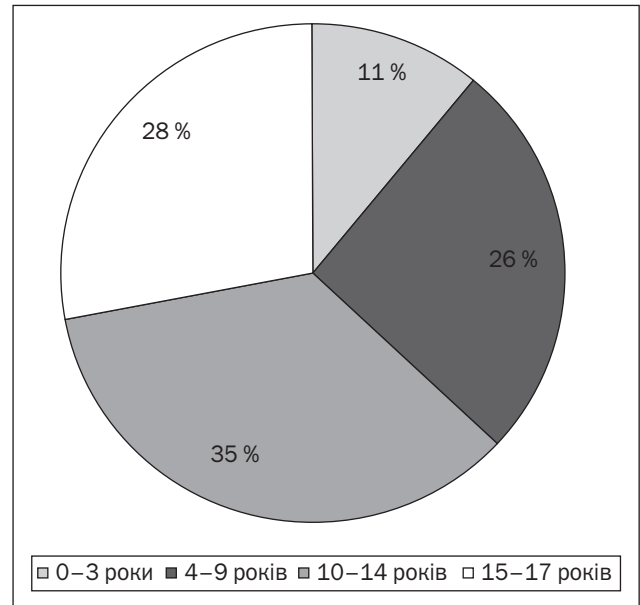


Рисунок 1. Вікова структура дітей України, які хворіли на COVID-19 у 2020 році

Таблиця 2. Розподіл дітей України за віком з підтвердженими випадками COVID-19 у 2020 році

Область	Кількість зареєстрованих випадків у 2020 р.				Усього
	0–3 роки	4–9 років	10–14 років	15–17 років	
Вінницька	151	283	309	257	1000
Волинська	148	376	570	489	1583
Дніпропетровська	184	535	842	732	2293
Донецька	130	337	573	474	1514
Житомирська	196	412	540	478	1626
Закарпатська	159	351	506	462	1478
Запорізька	322	997	1251	970	3540
Івано-Франківська	127	370	511	497	1505
Київська	347	940	1291	924	3502
м. Київ	899	2159	2962	2115	8135
Кіровоградська	24	70	94	68	256
Луганська	49	108	140	132	429
Львівська	293	583	817	743	2436
Миколаївська	137	383	550	485	1555
Одеська	395	912	1293	1052	3652
Полтавська	86	240	284	294	904
Рівненська	210	546	716	673	2145
Сумська	136	360	578	443	1517
Тернопільська	248	547	771	594	2160
Харківська	380	744	999	697	2820
Херсонська	105	266	349	250	970
Хмельницька	126	352	508	434	1420
Черкаська	202	493	764	533	1992
Чернівецька	315	669	782	602	2368
Чернігівська	115	277	379	311	1082
Україна	5484	13 310	18 379	14 709	51 882

1,74 раза — в Миколаївській (СШ = 1,74; 95% ДІ 1,67–1,82), у 1,62 раза — в Тернопільській (СШ = 1,62; 95% ДІ 1,55–1,69), у 1,48 раза — в Черкаській (СШ = 1,48; 95% ДІ 1,42–1,55), у 1,44 раза — в Київській (СШ = 1,44; 95% ДІ 1,4–1,49), у 1,33 раза — в Сумській (СШ = 1,33; 95% ДІ 1,26–1,4), у 1,13 раза — в Одеській (СШ = 1,13; 95% ДІ 1,09–1,17) і Рівненській (СШ = 1,13; 95% ДІ 1,08–1,18) областях.

Аналіз вікової структури дітей, у яких було підтверджено COVID-19, показав, що переважали підлітки віком 10–14 і 15–17 років (35,4 і 28,4 % відповідно) (рис. 1). Аналогічна тенденція спостерігалась в дітей і по регіонах України (табл. 2). У всіх областях України, окрім Полтавської (там переважали діти 15–17 років), у віковій структурі дітей, які перенесли COVID-19, перше рангове місце посідали діти 10–14 років. Друге рангове місце за поширеністю COVID-19 у Вінницькій, Запорізькій, Київській, Кіровоградській, Харківській, Херсонській, Чернівецькій областях і в м. Києві посідали діти 4–9 років, а в решті областей України — діти 15–17 років.

При порівнянні поширеності COVID-19 серед дітей України в перший пандемічний рік з даними літературних джерел [7–10, 13] встановлено відносно низький показник, що можна пояснити недостатнім охопленням тестуванням на SARS-CoV-2-інфекцію на той період часу і, можливо, асимптоматичним і легким перебігом захворювання. Щодо вікової структури дітей України, які хворіли на COVID-19 у 2020 році, спостерігається схожість з результатами досліджень у США [11, 14], у яких переважали діти віком понад 12 років.

Висновки

Вивчення поширеності інфікування на SARS-CoV-2 серед дітей в Україні в перший пандемічний рік показало, що частка зареєстрованих випадків становила 0,7 %, а показник поширеності — 688,64. Значна поширеність SARS-CoV-2-інфікування серед дітей у 2020 році спостерігалась у м. Києві (1428,53), Чернівецькій (1293,13), Запорізькій (1218,57) і Миколаївській (762,62) областях, а найменша — у Кіровоградській (155,67), Луганській (160,11), Донецькій (264,46) областях. Найбільш вразливою до SARS-CoV-2-інфікування віковою групою серед дитячого населення України були підлітки.

Відносно низька поширеність COVID-19 серед дітей в Україні може свідчити про гіподіагностику внаслідок можливо недостатнього охоплення лабораторним тестуванням на SARS-CoV-2-інфекцію в перший рік пандемії.

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

Список літератури

1. Velavan T.P., Meyer C.G. The COVID-19 epidemic. *Trop. Med. Int. Health.* 2020 Mar. 25(3). 278–280. doi: 10.1111/tmi.13383. Epub 2020 Feb 16. PMID: 32052514. PMCID: PMC7169770.
2. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X. et al.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A No-

vel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020 Feb 20. 382(8). 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31978945; PMCID: PMC7092803.

3. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., To K.K., Chu H., Yang J., Xing F. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020 Feb 15. 395(10223). 514–523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31986261; PMCID: PMC7159286.

4. Sun D., Zhu F., Wang C., Wu J., Liu J., Chen X., Liu Z. et al. Children Infected With SARS-CoV-2 From Family Clusters. *Front. Pediatr.* 2020 Jun 23. 8. 386. doi: 10.3389/fped.2020.00386. PMID: 32656172; PMCID: PMC7324777.

5. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Apr. 323(13). 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.

6. Jenco M. Pediatric COVID-19 cases surpass 'tragic' 1 million mark. *AAP News.* Published online December 9, 2020. Accessed December 11, 2020. <https://www.aappublications.org/news/2020/11/16/covid-19children111620>

7. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Accessed December 12, 2020. <https://covid19.who.int>.

8. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12 — April 2, 2020. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 10. 69(14). 422–426. doi: 10.15585/mmwr.mm6914e4. PMID: 32271728; PMCID: PMC7147903.

9. Livingston E., Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA.* 2020 Apr 14. 323(14). 1335. doi: 10.1001/jama.2020.4344. PMID: 32181795.

10. Tagarro A., Epalza C., Santos M., Sanz-Santaefemia F.J., Otheo E., Moraleda C., Calvo C. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020 Apr 8. e201346. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346. Epub ahead of print. Erratum in: *JAMA Pediatr.* 2020 Oct 1. 174(10). 1009. PMID: 32267485; PMCID: PMC7142799.

11. Leeb R.T., Price S., Sliwa S., Kimball A., Szucs L., Caruso E., Godfred-Cato S. et al. COVID-19 Trends Among School-Aged Children — United States, March 1 — September 19, 2020. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2020 Oct 2. 69(39). 1410–1415. doi: 10.15585/mmwr.mm6939e2. Erratum in: *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2021 Jan 1. 69(5152). 1661–1662. PMID: 33001869; PMCID: PMC7537558.

12. Patel A., Jernigan D.B.; 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak — United States, December 31, 2019 — February 4, 2020. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2020 Feb 7. 69(5). 140–146. doi: 10.15585/mmwr.mm6905e1. PMID: 32027631; PMCID: PMC7004396.

13. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Schools 2020. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-schools>.

14. Leidman E., Duca L.M., Omura J.D., Proia K., Stephens J.W., Sauber-Schatz E.K. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0–24 Years — United States, March 1 — December 12, 2020. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2021 Jan 22. 70(3). 88–94. doi: 10.15585/mmwr.mm7003e1. PMID: 33476314; PMCID: PMC7821770.

Отримано/Received 04.01.2023

Рецензовано/Revised 12.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 18.01.2023 ■

Information about authors

Yu.G. Antypkin, MD, PhD, DSc, professor, academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Director of the State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Head the Department of respiratory diseases and allergy in children, Platona Mayborody str., 8, Kyiv, 04050, Ukraine, e-mail: ipag@ukr.net, phone: +38 (067) 4036485, <https://orcid.org/0000-0002-8018-4393>

V.F. Lapshyn, MD, PhD, DSc, professor, Deputy Director of scientific work, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Platona Mayborody str., 8, Kyiv, 04050, Ukraine, e-mail: lapshynbox@ukr.net, phone: +38 (050) 543853, <https://orcid.org/0000-0003-1896-1865>

T.R. Umanets, MD, PhD, DSc, professor, Senior research fellow at the department of respiratory diseases and allergy in children, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Platona Mayborody str., 8, Kyiv, 04050, Ukraine, e-mail: tetiana.umanets@gmail.com, phone: +38 (050) 9830858, <https://orcid.org/0000-0001-9058-7383>

T.M. Kaminska, MD, DSc, professor, Head doctor of Kyiv City Children's Clinical Hospital of Infectious Diseases, Degtjarivska str., 23, Kyiv, 04119, Ukraine, e-mail: kaminska58@ukr.net, phone: +38 (050) 5978565, <https://orcid.org/0000-0002-6618-4143>

N.V. Banadyha, MD, PhD, DSc, professor, Head of Department of Pediatric Diseases of postgraduate faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maydan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine, phone: (0352) 52-44-92, <https://orcid.org/0000-0001-7930-184X>

O.K. Koloskova, MD, PhD, DSc, professor, Head the Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Ruska str., 207A, Chernivtsi, 58023, Ukraine, e-mail: koloskov.ek@gmail.com, phone: +38 (050) 6553988, <https://orcid.org/0000-0002-8878-7041>

O.L. Lychkovska, MD, PhD, DSc, professor, Head the Department of Propaedeutic Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, 79010, Ukraine, e-mail: lychkovska@gmail.com, phone: +38 (050) 6553988, <https://orcid.org/0000-0002-8464-7412>

T.A. Harashchenko, MD, Post-graduate student, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Platona Mayborody str., 8, Kyiv, 04050, Ukraine, e-mail: tatti.my@gmail.com, phone: +38 (063) 0438596, <https://orcid.org/0000-0002-6086-7795>

Vi.V. Podolskiy, MD, PhD, Head of clinical unit of department of health problems of fertile aged women, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Platona Mayborody str., 8, Kyiv, 04050, Ukraine, e-mail: podolskiyiv@gmail.com, phone: +38 (067) 4475799, <https://orcid.org/0000-0003-2875-6195>

V.V. Podolskiy, MD, PhD, Professor, Deputy Director in Science of the State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Head the Department of health problems of fertile aged women, Platona Mayborody str., 8, Kyiv, 04050, Ukraine, e-mail: podolskiy.v@ukr.net, phone: +38 (067) 5058885, <https://orcid.org/0000-0002-5480-7825>

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.

Yu.G. Antypkin¹, V.F. Lapshyn¹, T.R. Umanets¹, T.M. Kaminska², N.V. Banadyha³, O.K. Koloskova⁴, O.L. Lychkovska⁵, T.A. Harashchenko¹, Vi.V. Podolskiy¹, V.V. Podolskiy¹

¹SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²CNE "Kyiv City Children's Clinical Infectious Disease Hospital", Kyiv, Ukraine

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

⁴Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

⁵Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Analysis of the COVID-19 prevalence among children in Ukraine during the first year of the pandemic

Abstract. Background. Studying COVID-19 prevalence among children is important for constant monitoring of the epidemiological situation, determination of the most vulnerable categories of children, and planning preventive measures. The aim of our research was a retrospective study of COVID-19 prevalence among children of Ukraine in 2020. **Materials and methods.** A retrospective study of COVID-19 prevalence among children from different regions of Ukraine was conducted, based on official statistical reports of the Ministry of Health of Ukraine. The prevalence of COVID-19 was measured as the number of cases per 100,000 children. **Results.** Among the population of Ukraine, children with confirmed SARS-CoV-2 infection amounted to 0.12 %, and among

the children's population of Ukraine — 0.7 %, while the prevalence rate reached 688.64. The incidence of COVID-19 among children in 2020 was highest in Kyiv, Chernivtsi, and Zaporizhzhia regions, and the lowest one was recorded in Kirovohrad, Luhansk, and Donetsk regions. In the age structure of Ukrainian children with SARS-CoV-2 infection, adolescents (63.8 %) prevailed. **Conclusions.** Adolescents were the age group of children most vulnerable to SARS-CoV-2 in Ukraine. The relatively low COVID-19 prevalence among children in Ukraine may be evidence of underdiagnosis due to insufficient coverage of laboratory testing for SARS-CoV-2 infection in the first year of the pandemic.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; prevalence; children

УДК 616-053.2-008.843.1-047.37-084-085:612.313:577.161.2:615.356 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1552>Абатуров О.Є.¹, Крючко Т.О.², Кривуша О.Л.¹, Бабич В.Л.¹, Токарева Н.М.¹, Ткаченко О.Я.²¹Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна²Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Вплив поєднаної терапії солями кальцію та вітаміном D на концентрацію макро- та мікроелементів у слині дітей раннього віку

Резюме. Актуальність. Збалансоване забезпечення макро- та мікроелементами різних органів і систем є необхідною умовою для підтримки стану здоров'я людини. Дефіцит або надлишок макро- та мікроелементів у слині може бути пов'язаний як з розвитком запалення, так і з окиснювальним ушкодженням тканин ротової порожнини. Забезпечення кальцієм організму людини істотно впливає на стан іону кальцію у слині. Проте сьогодні існують поодинокі дослідження, присвячені дослідженню впливу препаратів Ca та вітаміну D на стан іону кальцію у слині у здорових дітей. **Мета роботи:** вивчення впливу поєднаного застосування профілактичних доз Ca та вітаміну D на концентрацію макро- та мікроелементів у слині дітей раннього віку. **Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням знаходилося 36 клінічно здорових дітей раннього віку, які протягом 2 місяців отримували препарат Кальцикер 2,5 мл 3 рази на добу. Дослідження вмісту макро- та мікроелементів у сечі проведено методом оптико-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica 6.1 за допомогою персонального комп'ютера на базі процесора Intel Pentium. **Результати.** Проведене дослідження продемонструвало, що поєднане застосування карбонату Ca та вітаміну D вірогідно змінює концентрацію деяких макро- та мікроелементів у слині дітей раннього віку. Рівень деяких мікроелементів у слині до початку проведення терапії препаратом Кальцикер корелював із частотою гострих респіраторних інфекцій (ГРІ). Так, більша висока частота ГРІ спостерігалася у дітей зі зниженою екскрецією Ca та S із слиною. У дітей раннього віку до проведення курсу терапії препаратом Кальцикер відзначалася низька концентрація Ca і Mg у слині. Під впливом курсу лікування препаратом Кальцикер відбувалася активація метаболізму цих макроелементів у слині дітей раннього віку, що характеризувалося підвищенням рівня Ca з $29,5 \pm 4,4$ мг/л до $60,1 \pm 6,8$ мг/л ($p < 0,01$), Mg з $4,9 \pm 0,6$ мг/л до $9,3 \pm 0,8$ мг/л ($p < 0,01$), S з $336,3 \pm 3,8$ мг/л до $2501,6 \pm 275,4$ мг/л ($p < 0,01$) і P з $5,6 \pm 0,3$ мг/л до $15,8 \pm 0,7$ мг/л ($p < 0,01$). Підвищення рівня Ca та P у слині після проведеного курсу прийому препарату Кальцикер, ймовірно, має протикарієсну дію. Підвищення концентрації Mg у слині після курсу препарату Кальцикер може справляти протизапальний та протипухлинний вплив на слизові оболонки ротової порожнини. Спільний прийом карбонату Ca та вітаміну D призводив до зникнення екскреції слинними залозами деяких мікроелементів, таких як B, Cd, Li, Pb, що може позбавляти слизові оболонки ротової порожнини та тканини зубів від токсичної дії цих мікроелементів. **Висновки.** Поєднане застосування карбонату Ca та вітаміну D (препарат Кальцикер) протягом 2 місяців супроводжується змінами іону кальцію у слині у дітей раннього віку, які мають протизапальний та протикарієсний характер. Після курсу прийому карбонату Ca та вітаміну D відзначається припинення екскреції деяких мікроелементів зі слиною, що мають токсичний вплив на тканини ротової порожнини. Використання препарату Кальцикер у рекомендованій дозі 2,5 мл 3 рази на добу протягом 2 місяців характеризується високим профілем безпеки і може бути рекомендовано дітям раннього віку, особливо з груп ризику розвитку недостатності кальцію.

Ключові слова: діти раннього віку; вітамін D; кальцій; мікроелементи; мікроелементи в слині

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Абатуров Олександр Євгенович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики; Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: alexandraborturov56@gmail.comFor correspondence: Olexandr Abatur, MD, PhD, Professor, Chief of Department of the pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexandraborturov56@gmail.com

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

Вступ

Макро- та мікроелементи беруть участь у різноманітних фізіологічних процесах організму. Збалансоване забезпечення макро- та мікроелементами різних органів та систем є необхідною умовою для підтримки стану здоров'я людини. Зміна іонів різних біологічних рідин пов'язана з розвитком різних захворювань [31]. У тому числі дисбаланс основних макро- та мікроелементів у слині пов'язаний з ризиком розвитку захворювань порожнини рота, метаболічних та психічних захворювань [16, 19, 22, 26]. Дефіцит або надлишок макро- та мікроелементів у слині може бути пов'язаний як з розвитком запалення, так і з окиснювальним ушкодженням тканин ротової порожнини [7]. Продемонстровано, що хронічний або агресивний пародонтит у дорослих індивідуумів супроводжується підвищенням концентрації Na, K, Ca, Se, а розвиток карієсу зубів — зниженням концентрації Mg та Ca у слині [21]. Забезпечення кальцієм організму людини істотно впливає на стан іонів слини [14]. Кальцій є важливим макроелементом, що задіяний у численних як фізіологічних, так і патофізіологічних процесах організму людини, у тому числі і в підтримці фізіологічного стану слизової оболонки ротової порожнини і зубів [14, 28]. Проте сьогодні існують поодинокі дослідження, присвячені вивченню впливу препаратів Ca та вітаміну D на стан іонів слини у здорових дітей.

Мета дослідження. Метою цієї роботи стало вивчення впливу поєднаного застосування профілактичних доз Ca та вітаміну D на концентрацію макро- та мікроелементів у слині дітей раннього віку.

Матеріали та методи

Нами було проведено дослідження впливу препарату Кальцикер у дітей раннього віку на концентрацію макро- та мікроелементів у слині. Під нашим спостереженням знаходилось 36 клінічно здорових дітей раннього віку, які протягом 2 місяців отримували препарат Кальцикер 2,5 мл 3 рази на добу. Препарат Кальцикер, виробництва «Індоко Ремедіс Лімітед» для «Євро Лайфкер Лтд», Індія/Великобританія, випускається у формі суспензії для прийому всередину, 5 мл суспензії містять 625 мг карбонату Ca (еквівалентно 250 мг елементарного кальцію) і 125 МО вітаміну D₃ (холекальциферолу). Препарат Кальцикер дозволений для застосування дітям з 1 місяця життя.

Дослідження вмісту макро- та мікроелементів у слині проведено за допомогою оптико-емісійного спектрометра з індуктивно-зв'язаною плазмою iCAP 7000 Duo (модифікація iCAP 7200 Duo) фірми Thermo Fisher Scientific з комп'ютерною приставкою для автоматичного обчислювання вмісту макро- та мікроелементів.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica 6.1 (№ AGAR909E415822FA) за допомогою персонального комп'ютера на базі процесора Intel Pentium 4. Залежно від результату перевірки застосовувались параметричні та непараметричні методи статистики. Для оцінювання взаємозв'язку між кількісними ознаками використовували кореляційний аналіз за методом Пірсона, а між якісними ознаками — непараметричний ранговий аналіз Спірмена. До уваги брали тільки істотні зв'язки ($p < 0,05$).

Результати та обговорення

Згідно з отриманими даними поєднане застосування карбонату Ca та вітаміну D вірогідно змінює концентрацію деяких макро- та мікроелементів у слині у дітей раннього віку (табл. 1). Отримані значення концентрації макро- та мікроелементів у слині узгоджуються з даними подібних досліджень [19, 23].

Рівень деяких мікроелементів у слині до початку проведення терапії препаратом Кальцикер корелював із частотою гострих респіраторних інфекцій (ГРІ). Так, більш висока частота ГРІ спостерігалася у дітей зі зниженою екскрецією Ca ($r = -0,35$) та S ($r = -0,39$) зі слиною.

Необхідно відзначити, що в дітей раннього віку до проведення курсу терапії препаратом Кальцикер відзначалася низька концентрація Ca і Mg у слині. Під впливом курсу лікування препаратом Кальцикер відбувалася зміна концентрації макроелементів у слині дітей раннього віку, що характеризувалося підвищенням рівня Ca з $29,5 \pm 4,4$ мг/л до $60,1 \pm 6,8$ мг/л ($p < 0,01$), Mg з $4,9 \pm 0,6$ мг/л до $9,3 \pm 0,8$ мг/л ($p < 0,01$), S з $336,3 \pm 3,8$ мг/л до $2501,6 \pm 275,4$ мг/л ($p < 0,01$) і P з $5,6 \pm 0,3$ мг/л до $15,8 \pm 0,7$ мг/л ($p < 0,01$) (табл. 1). Прийом препарату Кальцикер суттєво не впливав на екскрецію K та Na зі слиною. На нашу думку, збільшення концентрації Ca, Mg, S і P у слині свідчить про активацію метаболізму цих макроелементів під впливом прийому препарату Кальцикер. Ми вважаємо, що підвищення концентрації Ca у слині у дітей раннього віку є прямим наслідком прийому препарату Кальцикер, що збільшує забезпеченість Ca організму дитини шляхом як споживання, так і підвищення його всмоктування. Відомо, що підвищення концентрації Ca в слині у дорослих індивідуумів пов'язане з розвитком пародонтозу [11]. Однак серед дітей, які брали участь у цьому дослідженні, не було діагностовано жодного випадку запальних захворювань слизових оболонок ротової порожнини. Слід зазначити, що розвиток карієсу в дітей раннього віку асоційований з низьким рівнем Ca у слині, а слина, збагачена Ca, сприяє ремінералізації зубної емалі при початкових проявах карієсу [26]. Також з ризиком розвитку карієсу пов'язана недостатність вітаміну D. В осіб з оптимальною концентрацією 25-гідроксикальциферолу (≥ 75 нмоль/л) у сироватці крові ймовірність розвитку карієсу на 39 % нижча, ніж в осіб із недостатністю вітаміну D [25]. Призначення солей кальцію та вітаміну D знижує ризик розвитку карієсу [30]. Концентрація Ca у слині визначає формування біоплівки, такої як зубний наліт. Кальцій зв'язується з позаклітинною ДНК та екзополісахаридами в екстрацелюлярному матриксі біоплівки, відіграючи невід'ємну роль у створенні складної макроструктури каналів біоплівки, які забезпечують транспорт у неї поживних речовин [5, 8, 12, 13]. Однак зубний наліт, сформований при високій концентрації Ca в слині, менш карієсогенний, ніж той, який сформований при низькій концентрації Ca в слині [4, 20, 26].

Таким чином, можна припустити, що призначення профілактичних курсів поєднаного прийому препаратів Ca та вітаміну D, які сприяють підвищенню концентрації Ca у слині, запобігає розвитку карієсу у дітей.

Підвищення концентрації Р у слині після проведеного курсу прийому препарату Кальцикер, ймовірно, також має протикарієсну дію. Встановлено, що вміст Р у слині у дітей без карієсу вірогідно вищий, ніж у слині дітей із раннім карієсом зубів [3].

Підвищення концентрації Mg у слині після курсу препарату Кальцикер, ймовірно, може справляти протизапальний та протипухлинний вплив на слизові оболонки ротової порожнини. Зокрема, показано, що дефіцит Mg пов'язаний із надактивацією макрофагів та інших імуніцитів [7]. Більш того, у дорослих індивідумів низька концентрація Mg у слині асоційована з високим ризиком розвитку плоскоклітинної карциноми ротової порожнини [6]. Продemonстровано, що Mg запобігає розвитку карієсу та захворювань пародонта [9].

Спільний прийом карбонату Са та вітаміну D призводив до зникнення екскреції слинними залозами деяких мікроелементів, таких як В, Cd, Li, Pb (табл. 1). Відсутність металів Cd, Pb у слині можна вважати одним із сприятливих ефектів проведеної профілактичної терапії, який позбавляє слизові оболонки ротової порожнини та тканини зубів від токсичної дії цих мікроелементів. Так, при високій концентрації Cd у ротовій порожнині і, як наслідок, у люмені інших відділів травного тракту відзначається зменшення кількості бактерій штамів *Lactobacillus*, що індукують запалення слизової оболонки кишечника, яке асоційоване з продукцією IL-1β, IL-17, IFN-γ [17]. Необхідно наголосити, що Cd класифікується як канцероген I типу.

Встановлено високий рівень асоціації між Cd та раком ротової порожнини [24]. Також в експериментальних дослідженнях продемонстровано, що існує тісний прямий зв'язок між ймовірністю розвитку карієсу та рівнем споживання Cd, Pb у період розвитку зубів. Мікроелементи Cd, Pb мають карієс-стимулюючу дію [2, 15, 27, 29]. Ймовірно, відсутність мікроелементів В, Cd, Li, Pb у слині після проведеної терапії препаратом Кальцикер свідчить про пригнічення їх всмоктування у травному тракті.

Також після курсу лікування препаратом Кальцикер спостерігалось підвищення концентрації Mn з $0,40 \pm 0,05$ мкг/л до $1,30 \pm 0,07$ мкг/л ($p < 0,01$), Ni з $0,26 \pm 0,05$ мкг/л до $3,40 \pm 0,31$ мкг/л ($p < 0,01$), Sr з $0,59 \pm 0,05$ мкг/л до $2,80 \pm 0,41$ мкг/л ($p < 0,01$) і Cr з $0,33 \pm 0,03$ мкг/л до $0,82 \pm 0,07$ мкг/л ($p < 0,01$) (табл. 1). Значення екскреції Mn, Ni, Sr та Cr зі слиною та їх вплив на стан здоров'я ротової порожнини потребують подальшого вивчення.

Зміна іону Са слини, що відбулася в результаті проведеного курсу поєднаного прийому карбонату Са та вітаміну D, супроводжувалася підвищенням якості життя дитини [1]. У жодної дитини, яка отримала профілактичний курс терапії препаратом Кальцикер, не було відзначено небажаних побічних реакцій.

Таким чином, курс поєднаного прийому карбонату кальцію та вітаміну D супроводжується зміною іону Са слини у дітей раннього віку, який має протизапальний та протикарієсний характер.

Таблиця 1. Вплив профілактичного курсу карбонату Са та вітаміну D на вміст макро- та мікроелементів у слині дітей раннього віку

Макро- та мікроелементи	Уміст макро- та мікроелементів у слині			Характер змін	Вірогідність змін
	Фізіологічний рівень у дорослих [7, 18]	До лікування	Після лікування		
Макроелементи					
Калій (K), мг/л	852,7 ± 240,7	608,4 ± 90,5	890,0 ± 59,9		
Кальцій (Ca), мг/л	48,75 ± 21,78	29,5 ± 4,4	60,1 ± 6,8	↑	*
Магній (Mg), мг/л	8,23 ± 3,78	4,9 ± 0,6	9,3 ± 0,8	↑	*
Натрій (Na), мг/л	223,0 ± 119,5	469,5 ± 87,5	723,3 ± 82,5		
Сірка (S), мг/л	29 (18,4–60,95)	36,3 ± 3,8	128,9 ± 13,5	↑	*
Фосфор (P), мг/л	3,93 ± 1,89	5,6 ± 0,3	15,8 ± 0,7	↑	*
Мікроелементи					
Алюміній (Al), мкг/л	15,43 ± 1,45	4,3 ± 0,6	5,6 ± 0,3		
Барій (Ba), мкг/л	1,13 ± 0,15	0,5 ± 0,1	0,37 ± 0,02		
Бор (B), мкг/л		0,4 ± 0,1	0,0 ± 0,0	↓	
Залізо (Fe), мкг/л	4,7 ± 8,5	1,6 ± 0,3	9,2 ± 0,7		
Кадмій (Cd), мкг/л	0,3 ± 0,3	0,30 ± 0,01	0,0 ± 0,0	↓	
Літій (Li), мкг/л	0,99 ± 0,17	0,76 ± 0,21	0,0 ± 0,0	↓	
Марганець (Mn), мкг/л	3,52 ± 0,58	0,40 ± 0,05	1,3 ± 0,07	↑	*
Нікель (Ni), мкг/л	0,87 ± 0,10	0,26 ± 0,05	3,40 ± 0,31	↑	*
Свинець (Pb), мкг/л	0,51 ± 0,35	0,04 ± 0,02	0,0 ± 0,0	↓	
Стронцій (Sr), мкг/л	0,69 ± 0,67	0,59 ± 0,05	2,80 ± 0,41	↑	*
Хром (Cr), мкг/л	0,11 ± 0,06	0,33 ± 0,03	0,82 ± 0,07	↑	*
Цинк (Zn), мкг/л	46,01 ± 6,28	97,1 ± 22,3	52,3 ± 16,2		

Висновки

1. Поєднане застосування карбонату Са та вітаміну D протягом 2 місяців у дітей раннього віку супроводжується вірогідними змінами іоному слини.

2. У результаті застосування карбонату Са та вітаміну D у дітей раннього віку відбувається підвищення концентрації Са, Mg, S і P у слині. Зміни вмісту макроелементів у слині мають протизапальний і протикарієсний характер.

3. Після курсу прийому карбонату Са та вітаміну D відзначається припинення екскреції мікроелементів Cd, Pb зі слиною, що запобігає їх токсичній дії на тканини ротової порожнини.

4. Поєднане застосування карбонату Са та вітаміну D характеризується хорошим профілем безпеки і може бути рекомендованим дітям раннього віку для підвищення якості життя й підтримки стану здоров'я слизової оболонки ротової порожнини та зубів.

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

Список літератури

- Абатуров О.Є., Кривуша О.Л., Бабич В.Л. Вплив вітаміну D та кальцію на якість життя дітей раннього віку. Здоров'я дитини. 2021. № 7 (16). С. 18-24. DOI: 10.22141/2224-0551.16.7.2021.244576.
- Arora M., Weuve J., Schwartz J., Wright R.O. Association of environmental cadmium exposure with pediatric dental caries. *Environ Health Perspect.* 2008 Jun. 116(6). 821-5. doi: 10.1289/ehp.10947. PMID: 18560540; PMCID: PMC2430240.
- Aruna S., Meenakshi B., Rama K.V., Valarmathi S. Salivary levels of calcium and phosphorus in children with and without early childhood caries: A pilot study. *SRM J. Res. Dent. Sci.* 2020. 11. 72-5. <https://www.srmjrs.in/text.asp?2020/11/2/72/289169>.
- Ashley F.P. Calcium and phosphorus concentrations of dental plaque related to dental caries in 11- to 14-year-old male subjects. *Caries Res.* 1975. 9(5). 351-62. doi: 10.1159/000260168. PMID: 1055638.
- Astasov-Frauenhoffer M., Varganayil M.M., Decho A.W., Waltime T., Braissant O. Exopolysaccharides regulate calcium flow in cariogenic biofilms. *PLoS One.* 2017 Oct 12. 12(10). e0186256. doi: 10.1371/journal.pone.0186256. PMID: 29023506; PMCID: PMC5638444.
- Aziz N.Z., Arathi K., Prasad B.G., Desai D., Shetty S.J., Shahid M. Evaluation of magnesium levels in blood and saliva of oral squamous cell carcinoma and potentially malignant disorders by xylydyl blue method. *J. Oral Maxillofac Pathol.* 2018 Jan-Apr. 22(1). 147. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_34_17. PMID: 29731579; PMCID: PMC5917530.
- Baima G., Iaderosa G., Corana M., Romano F., Citterio F., Giacomino A., Berta G.N., Aimetti M. Macro and trace elements signature of periodontitis in saliva: A systematic review with quality assessment of ionomics studies. *J. Periodontal Res.* 2022 Jan. 57(1). 30-40. doi: 10.1111/jre.12956. Epub 2021 Nov 27. PMID: 34837226; PMCID: PMC9298699.
- Das T., Sehar S., Koop L., Wong Y.K., Ahmed S., Siddiqui K.S., Manefield M. Influence of calcium in extracellular DNA mediated bacterial aggregation and biofilm formation. *PLoS One.* 2014 Mar 20. 9(3). e91935. doi: 10.1371/journal.pone.0091935. PMID: 24651318; PMCID: PMC3961253.
- Dhanalakshmi Ravikumar, Pratibha Ramani, R. Gayathri. Estimation of Salivary Calcium and Phosphorus in Children with different caries status — A Cross-Sectional observational study. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine.* 2021. 6(1). 50-58.
- Gracia-Marco L. Calcium, Vitamin D, and Health. *Nutrients.* 2020 Feb 6. 12(2). 416. doi: 10.3390/nu12020416. PMID: 32041090; PMCID: PMC7071205.
- Inonu E., Hakki S.S., Kayis S.A., Nielsen F.H. The Association Between Some Macro and Trace Elements in Saliva and Periodontal Status. *Biol. Trace Elem. Res.* 2020 Sep. 197(1). 35-42. doi: 10.1007/s12011-019-01977-z. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31848920.
- Jakubovics N.S., Goodman S.D., Mashburn-Warren L., Stafford G.P., Cieplik F. The dental plaque biofilm matrix. *Periodontol 2000.* 2021 Jun. 86(1). 32-56. doi: 10.1111/prd.12361. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33690911; PMCID: PMC9413593.
- Keren-Paz A., Kolodkin-Gal I. A brick in the wall: Discovering a novel mineral component of the biofilm extracellular matrix. *N. Biotechnol.* 2020 May 25. 56. 9-15. doi: 10.1016/j.nbt.2019.11.002. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31706043.
- Lin H.S., Lin J.R., Hu S.W., Kuo H.C., Yang Y.H. Association of dietary calcium, phosphorus and magnesium intake with caries status among schoolchildren. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2014 Apr. 30(4). 206-12. doi: 10.1016/j.kjms.2013.12.002. Epub 2014 Jan 6. PMID: 24656162.
- Ma Y., Ran D., Shi X., Zhao H., Liu Z. Cadmium toxicity: A role in bone cell function and teeth development. *Sci. Total Environ.* 2021 May 15. 769. 144646. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.144646. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33485206.
- Marin Martínez L., Molino Pagán D., López Jornet P. Trace Elements in Saliva as Markers of Type 2 Diabetes Mellitus. *Biol. Trace Elem. Res.* 2018 Dec. 186(2). 354-360. doi: 10.1007/s12011-018-1326-x. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29629481.
- Ninkov M., Popov Aleksandrov A., Demenesku J., Mirkov I., Mileusnic D., Petrovic A., Grigorov I., Zolotarevski L., Tolnacki M., Kataranovski D., Brceski I., Kataranovski M. Toxicity of oral cadmium intake: Impact on gut immunity. *Toxicol. Lett.* 2015 Sep 2. 237(2). 89-99. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.06.002. Epub 2015 Jun 5. PMID: 26051590.
- Padoin S., de Freitas V.H., Cleto D.A.M., Zeffa A.C., Nakamura F.Y., Andreello A.C., de Paula Ramos S. Effects of Futsal Demands on Serum and Salivary Levels of Trace Elements and Minerals Detected by Total Reflection X-Ray Fluorescence. *Biol. Trace Elem. Res.* 2020 Jan. 193(1). 73-80. doi: 10.1007/s12011-019-01697-4. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30924068.
- Poletto A.C., Singi P., Barri R.M., Casanova A.A., Garbelini C.C.D., Silva C.C.D., Venancio E.J. Relationship of levels of trace elements in saliva and dental caries in preschool children using total reflection X-ray fluorescence technique (TXRF). *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2021 Jan. 63. 126663. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126663. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33069944.
- Ravishankar T.L., Yadav V., Tangade P.S., Tirth A., Chaitra T.R. Effect of consuming different dairy products on calcium, phosphorus and pH levels of human dental plaque: a comparative study. *Eur. Arch. Paediatr. Dent.* 2012 Jun. 13(3). 144-8. doi: 10.1007/BF03262861. PMID: 22652212.
- Romano F., Iaderosa G., Corana M., Perotto S., Baima G., Di Scipio F., Abbadessa G., Mariani G.M., Aimetti M., Berta G.N. Comparing Ionic Profile of Gingival Crevicular Fluid and Saliva as Distinctive Signature of Severe Periodontitis. *Biomedicines.* 2022 Mar 17. 10(3). 687. doi: 10.3390/biomedicines10030687. PMID: 35327490; PMCID: PMC8945093.
- Rosa L.K., Costa F.S., Hauagge C.M., Mobile R.Z., de Lima A.A.S., Amaral C.D.B., Machado R.C., Nogueira A.R.A., Brancher J.A., de Araujo M.R. Oral health, organic and inorganic saliva composition of men with Schizophrenia: Case-control study. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2021 Jul. 66. 126743. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126743. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33740480.
- Ruiz Roca J., Maria L., Mi R., Asta T., Pons-Fuster E., Lopez Jornet P. Oral health status and trace elements in saliva of children and

teenagers with intellectual disabilities: a preliminary study. *Oral Health and Care*. 2019. 4. DOI: 10.15761/OHC.1000186.

24. Satir S. The relationship between oral cancer and cadmium: a review. *Mol. Biol. Rep.* 2022 Mar. 49(3). 2413–2419. doi: 10.1007/s11033-021-07000-w. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34822067.

25. Schroth R.J., Rabbani R., Loewen G., Moffatt M.E. Vitamin D and Dental Caries in Children. *J. Dent. Res.* 2016 Feb. 95(2). 173–9. doi: 10.1177/0022034515616335. Epub 2015 Nov 9. PMID: 26553883.

26. Sejdini M., Meqa K., Berisha N., Çitaku E., Aliu N., Krasniqi S., Salihi S. The Effect of Ca and Mg Concentrations and Quantity and Their Correlation with Caries Intensity in School-Age Children. *Int. J. Dent.* 2018 May 8. 2018. 2759040. doi: 10.1155/2018/2759040. PMID: 29853893; PMCID: PMC5964478.

27. Sekhri P., Sandhu M., Sachdev V., Chopra R. Estimation of Trace Elements in Mixed Saliva of Caries Free and Caries Active Children. *J. Clin. Pediatr. Dent.* 2018. 42(2). 135–139. doi: 10.17796/1053-4628-42.2.9. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29087791.

28. Tihonen K., Korhonen P., Isojärvi J., Ojala R., Ashorn U., Ashorn P., Tammela O. Calcium supplementation during pregnancy and

maternal and offspring bone health: a systematic review and meta-analysis. *Ann. NY Acad. Sci.* 2022 Mar. 1509(1). 23–36. doi: 10.1111/nyas.14705. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34780069; PMCID: PMC9298950.

29. Vandal V.B., Noorani H., Shivaprakash P.K., Walikar B.N. Salivary lead concentration in dental caries among normal and children with cerebral palsy. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.* 2018 Oct–Dec. 36(4). 381–385. doi: 10.4103/JISPPD.JISPPD_200_16. PMID: 30324929.

30. Williams T.L., Boyle J., Mittermuller B.A., Carrico C., Schroth R.J. Association between Vitamin D and Dental Caries in a Sample of Canadian and American Preschool-Aged Children. *Nutrients*. 2021 Dec 14. 13(12). 4465. doi: 10.3390/nu13124465. PMID: 34960016; PMCID: PMC8706858.

31. Zhang Y., Xu Y., Zheng L. Disease Ionomics: Understanding the Role of Ions in Complex Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Nov 17. 21(22). 8646. doi: 10.3390/ijms21228646. PMID: 33212764; PMCID: PMC7697569.

Отримано/Received 01.12.2022

Рецензовано/Revised 10.12.2022

Прийнято до друку/Accepted 16.12.2022 ■

Information about authors

Olexandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Chief of Department of the pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; http://orcid.org/0000-0001-6291-5386

T.O. Kryuchko, MD, PhD, Professor, Chief of Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: drkryuchko@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5034-4181

O.L. Kryvusha, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: e.krivusha@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2095-5504

V.L. Babych, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: babich.veronica84@gmail.com; http://orcid.org/0000-0001-9261-9051

N.M. Tokareva, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: natmix2008@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-8632-7316

O.Y. Tkachenko, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: tkolga5@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9976-6430

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

O.E. Abaturov¹, T.O. Kryuchko², O.L. Kryvusha¹, V.L. Babych¹, N.M. Tokareva¹, O.Y. Tkachenko²

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

The effect of combined therapy with calcium salts and vitamin D on the concentration of macro- and microelements in saliva in young children

Abstract. Background. A balanced supply of macro- and microelements to various organs and systems is a prerequisite for maintaining human health. Deficiency or excess of macro- and microelements in saliva can be associated with both inflammation and oxidative damage to the oral tissues. Provision of calcium in the human body significantly affects the state of salivary ionome. However, currently there are few studies on the effect of Ca and vitamin D on the state of salivary ionome in healthy children. Purpose: to study the effect of combined use of prophylactic doses of Ca and vitamin D on the concentration of macro- and microelements in saliva of young children. **Materials and methods.** Under our supervision, there were 36 clinically healthy young children who received Calcicare 2.5 ml 3 times a day for 2 months. The study of the content of macro- and microelements in urine was carried out by optical emission spectrometry with an inductively coupled plasma. Statistical analysis of the results was performed using the application package Statistica 6.1 on a personal computer based on Intel Pentium processor. **Results.** The study showed that the combined use of calcium carbonate and vitamin D significantly changes the concentration of some macro- and microelements in saliva of young children. The level of some trace elements in saliva before the start of therapy with Calcicare correlated with the frequency of acute respiratory infections. Thus, a higher incidence of acute respiratory infections was observed in children with reduced salivary excretion of Ca and S. Young children had a low concentration of Ca and Mg in saliva

before the course of Calcicare therapy. Treatment with Calcicare led to an activation of the metabolism of these macronutrients in saliva of young children, which was characterized by an increase in the level of Ca from 29.5 ± 4.4 mg/l to 60.1 ± 6.8 mg/l ($p < 0.01$), Mg from 4.9 ± 0.6 mg/l to 9.3 ± 0.8 mg/l ($p < 0.01$), S from 336.3 ± 3.8 mg/l to 2501.6 ± 275.4 mg/l ($p < 0.01$), and P from 5.6 ± 0.3 mg/l to 15.8 ± 0.7 mg/l ($p < 0.01$). An increase in the concentration of Ca and P in saliva after the treatment with Calcicare probably has an anti-caries effect. An increase in the level of Mg in saliva after the course of Calcicare may have anti-inflammatory and antitumor effect on the oral mucosa. Co-administration of calcium carbonate and vitamin D led to the disappearance of salivary excretion of some trace elements such as B, Cd, Li, Pb, which may relieve the oral mucosa and dental tissues from the toxic effects of these trace elements. **Conclusions.** The combined use of calcium carbonate and vitamin D (Calcicare) for 2 months in young children is accompanied by changes in salivary ionome, which are of anti-inflammatory and anti-caries nature. After taking calcium carbonate and vitamin D, there was a cessation of salivary excretion of some trace elements, which have a toxic effect on the oral tissues. The use of Calcicare in the recommended dose of 2.5 ml 3 times a day for 2 months is characterized by a high safety profile and can be recommended for young children, especially those at risk of developing calcium deficiency.

Keywords: young children; vitamin D; calcium; macronutrients; trace elements in saliva

УДК 616.72-002.77-053.6-097-085.262.1:612.017

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1553>Марушко Т.В.¹, Онуфреїв О.Є.¹, Марушко Ю.В.², Герман О.Б.¹¹Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Рівень антитіл до адалімумабу в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом на різних етапах лікування

Резюме. Актуальність. Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — одне з найпоширеніших дитячих ревматологічних захворювань. Центральне місце щодо проблеми ЮІА посідають питання лікування, від своєчасності й адекватності якого залежить прогноз захворювання і фактично вся подальша доля дитини. Імунобіологічна терапія здатна індукувати стійку клініко-лабораторну ремісію, а також переривати подальше прогресування структурних змін, діючи на патогенетичну ланку розвитку ідіопатичного артриту. Але відсутність відповіді на терапію або зниження її ефективності залишається досить поширеною проблемою, і в багатьох випадках це може бути спричинено імуногенністю імунобіологічних препаратів, особливо у випадку застосування інгібіторів фактора некрозу пухлини. **Мета:** вивчити рівень антитіл до адалімумабу (АДА) в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом на різних етапах лікування для аналізу імуногенності. **Матеріали та методи.** Було вивчено й оцінено концентрацію антитіл до адалімумабу у 80 зразках сироватки крові хворих з ЮІА, проаналізовано ефективність лікування й несприятливі події в 56 пацієнтів з ЮІА на різних етапах терапії. У процесі проведення дослідження було сформовано дві групи. У першу групу увійшли 24 хворі, які в процесі лікування з немедикаментозних причин мали мінімум 6-місячну перерву у введенні АДА, під час якої лікування продовжувалось метотрексатом з періодичним введенням глюкокортикоїдів внутрішньосуглобово. Визначення рівня антитіл до АДА проводилося перед перервою і через 1 місяць після відновлення введення препарату. Друга група, у яку увійшли 32 дитини, — це хворі, які в процесі лікування продовжували введення АДА без перерви. Активність хвороби вимірювали за допомогою JADAS-27. Наявність антитіл до АДА визначали методом імуноферментного аналізу. **Результати.** У процесі обстеження нами було виявлено, що в I групі до немедикаментозної відміни препарату у 10 із 24 зразків сироваток (42 %) був підвищений рівень антитіл до АДА. При аналізі результатів рівня антитіл до АДА у хворих II групи підвищений рівень був виявлений у 12 зразках, що становило 38 %. Провівши кореляційний аналіз, виявили прямі статистично значимі взаємозв'язки помірної сили між рівнем антитіл до АДА і показником запальної активності JADAS-27 (r Спірмена = 0,39; $p < 0,05$), а також між рівнем антитіл і тривалістю захворювання (r Спірмена = 0,32; $p < 0,05$). **Висновки.** Моніторинг рівня антитіл до АДА в сироватці крові є інформативним для правильної інтерпретації ефективності лікування й перебігу захворювання на фоні лікування даним імунобіологічним препаратом, оскільки може поліпшити розуміння доцільності продовження такого лікування, допомогти в аналізі розвитку імуногенності до АДА, розробці стратегії подальшої терапії і, як наслідок, вплинути на довгостроковий результат лікування ЮІА.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит; адалімумаб; антитіла до адалімумабу; імуногенність; інгібітори TNF- α .

Вступ

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — це гетерогенна група ідіопатичного запального артрититу, що вражає дітей віком до 16 років і триває шість тижнів або довше [1, 2]. Термінологія хронічного артрититу в дітей еволюціонувала від «ювенільного хронічного артрититу» і «ювенільного ревматоїдного артрититу» до «ювенільного ідіопатичного артрититу» з 1995 року [1]. Відповідно до консенсусної конференції Міжнародної ліги ревматологічних асоціацій (ILAR) у 2001 році існує сім категорій ЮІА: а) олігоартрит; б) поліартрит з позитивним ревматоїдним фактором; в) поліартрит з негативним ревматоїдним фактором; г) системний артрит; д) псоріатичний артрит; е) артрит, пов'язаний з ентезитом; є) недиференційований артрит. Ці підтипи мають різні фенотипи, генетичну схильність, патофізіологію, лабораторні результати, перебіг захворювання й прогноз [1, 3].

Нові дослідження патогенезу захворювання є основою для розробки нових, кращих методів лікування ЮІА. Метою такого лікування є не тільки полегшити біль, але й контролювати запалення й зупинити необоротне пошкодження суглобів і тривалу втрату працездатності [4]. Біологічні хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (bDMARDs) значно поліпшили клінічні результати й прогноз захворювання [5].

Застосування біологічних агентів, зокрема інгібіторів фактора некрозу пухлини (TNF- α), є високо-ефективним методом лікування ЮІА, однак проблема відсутності відповіді на терапію або зниження її ефективності, що супроводжується переключенням лікарських препаратів у процесі терапії в деяких пацієнтів, залишається невирішеною до сьогодні [6].

Розвиток імунотенності є ризиком, пов'язаним з усіма генно-інженерними білками, а повторні ін'єкції гуманізованих біофармацевтичних препаратів можуть генерувати антитіла до препаратів. Наявність цих антитіл може спричинити неефективність лікарського засобу й ініціювати побічні ефекти [7, 8]. Неодноразово було задокументовано, що поява антитіл проти біологічних антагоністів TNF- α є частим явищем, це тісно пов'язано із зменшенням концентрації препарату в кровообігу [8] і може мати клінічний вплив у вигляді реакцій гіперчутливості й зниження ефективності. Проте докази цих ефектів у пацієнтів з ЮІА все ще нечисленні й часто суперечливі [9, 10].

Адаліумаб (АДА) — це антитіло до блокатора TNF- α , подібне за структурою та функціями до природного людського IgG1. Навіть якщо адаліумаб повністю гуманізований, неодноразово повідомлялося про розвиток антитіл до нього, що, у свою чергу, корелювало з невдачею лікування або меншою клінічною ремісією [10–13].

Метою нашої роботи стало вивчення рівня антитіл до адаліумабу в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом на різних етапах лікування для аналізу імунотенності.

Матеріали та методи

Нами були проаналізовані результати обстеження 56 хворих на ЮІА віком від 3 до 17 років. Хлопчиків було 31 (55 %), дівчаток — 25 (45 %). У 53 дітей (95 %)

був серонегативний варіант захворювання, а в 3 дітей (5 %) — серопозитивний варіант. 16 дітей (29 %) мали позитивний рівень антинуклеарних антитіл (ANA). У 7 хворих (13 %) був позитивний рівень антигену HLA B-27. У 32 % обстежених (18 дітей) було діагностовано ревматоїдний увеїт.

Дане дослідження є частиною дисертаційної роботи, проведення якої було схвалено комісією з етики Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика (протокол № 11 від 26.12.2019). Усі пацієнти та їхні батьки дали письмову інформовану згоду перед залученням до цього дослідження.

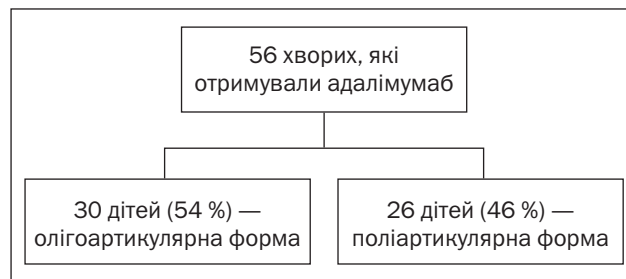


Рисунок 1. Контингент хворих на ЮІА дітей залежно від форми артрититу

Діти були розподілені на дві групи. У першу групу увійшли 24 хворі на ЮІА дитини, які в процесі лікування з немедикаментозних причин мали як мінімум 6-місячну перерву у введенні адаліумабу, лікування під час перерви продовжували метотрексатом (МТТ) із періодичним введенням глюкокортикоїдів внутрішньосуглобово. Визначення рівня антитіл до адаліумабу проводилося перед перервою і через 1 місяць після відновлення введення препарату. Другу групу становили 32 дитини з ЮІА, які в процесі лікування продовжували введення адаліумабу без перерви. Усі 56 дітей отримували супутній метотрексат у дозі 10–15 мг/м² поверхні тіла/тиждень. Демографічна й клінічна характеристика дітей з ЮІА по групах подана в табл. 1.

Для аналізу імунотенності адаліумабу ми оцінювали утворення антитіл, ефективність терапії й побічні явища серед 56 пацієнтів з ЮІА. Також були зібрані лабораторні дані, включно із швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ), проводилося ультразвукове дослідження (УЗД) суглобів. Активність хвороби оцінювали за допомогою показника активності ЮІА за шкалою JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) з урахуванням 27 суглобів (JADAS-27). Наявність антитіл до адаліумабу визначали методом ІФА (набір IDKmonitor® Загальні антитіла до адаліумабу). Усі зразки сироватки від пацієнтів, які отримували адаліумаб, були протестовані й визначені як позитивні на антитіла до адаліумабу, якщо титри були > 10 умовних одиниць (AU)/мл; це обмеження було визначено на основі попередніх порівнянь контрольної сироватки.

Статистичний аналіз

Для статистичної обробки отриманих даних використовувалися пакети програм Statistica 10 і Microsoft Excel 2019. Дані були наведені у вигляді чисел, відсотків, медіани з мінімальним й максимальним значен-

нями. Для вивчення впливу факторів використовувався хі-квадрат Пірсона. Для вивчення зв'язку між явищами було розраховано коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Статистичну значущість кореляції оцінювали за допомогою t-тесту. Значення коефіцієнта кореляції інтерпретували за шкалою Чеддока.

Результати

У процесі обстеження нами було виявлено, що в I групі до немедикаментозної відміни препарату в 10 із 24 зразків сироваток (42 %) був підвищений рівень антитіл до адаліумабу. Медіана рівня позитивних антитіл становила 20,63 AU/мл (11,03–1224,8 AU/мл). Решта 58 % зразків були негативними щодо антитіл до препарату. Через 1 місяць після відновлення лікування адаліумабом підвищений рівень антитіл до нього було виявлено у 8 хворих із 24 (33 %). У 7 дітей, у яких до перерви був підвищений рівень антитіл, було зареєстровано зниження рівня антитіл, причому у 2 із них — до негативних значень. В однієї дитини рівень позитивних антитіл до адаліумабу збільшився (до перерви — 11,8 AU/мл, після відновлення прийому адаліумабу — 20,25 AU/мл), що супроводжувалося загостренням ЮІА. У 2 дітей значення рівня антитіл у сироватці крові до і після перерви практично не змінилися.

При аналізі результатів рівня антитіл до адаліумабу у хворих II групи підвищений рівень був виявлений у 12 зразках, що становило 38 % (медіана рівня антитіл — 27,1 AU/мл, 10,6–1226,1 AU/мл). У 62 % (20 дітей) антитіл до адаліумабу виявлено не було. Отримані дані графічно зображено на рис. 2.

У I групі у 20 % дітей, позитивних щодо антитіл до адаліумабу, були скарги на біль, припухлість і обмеження рухів в одному чи декількох суглобах. У 20 % хворих з підвищеним рівнем антитіл при проведенні УЗД суглобів було виявлено ознаки ексудативно-проліферативних змін в одному чи декількох суглобах. У 40 % хворих з наявними антитілами до адаліумабу була низька (2 дитини), середня (1 дитина) або висока (1 дитина) активність хвороби за шкалою JADAS-27. Одна дитина з 10 хворих (10 %) з позитивними антитілами до адаліумабу досягла медикаментозної ремісії. Серед 14 дітей з негативними рівнями антитіл медикаментозна ремісія була зареєстрована у 4 дітей, що становило 29 %.

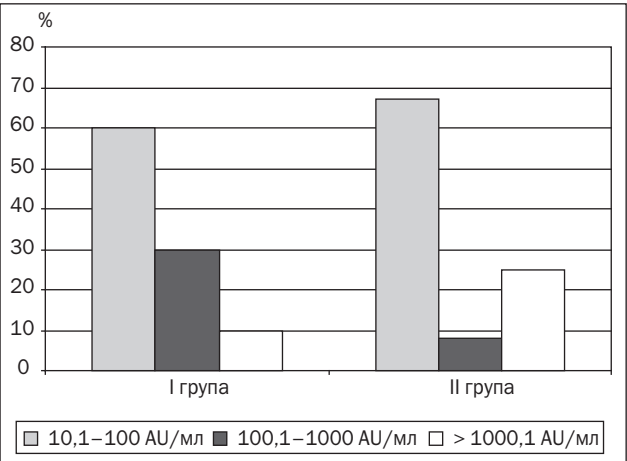


Рисунок 2. Значення позитивних рівнів антитіл до адаліумабу серед дітей з ЮІА

Таблиця 1. Демографічна й клінічна характеристика дітей з ЮІА по групах

Характеристика дітей з ЮІА		Групи	
		I	II
Кількість обстежених, n		24	32
Форма артриту	Олігоартрит, %	46	59
	Поліартрит, %	54	41
Ревматоїдний увеїт, %		25	28
Ревматоїдний фактор	Позитивний, %	4	6
	Негативний, %	96	94
Позитивний рівень ANA, %		25	31
Позитивний рівень антигену HLA B-27, %		8	16
Стать	Чоловіча, %	67	49
	Жіноча, %	33	53
Медіана віку дітей, роки		13,5 (6,0–17,0)	11,0 (3,0–17,0)
Медіана віку дебюту хвороби, роки		7,5 (2,0–15,0)	4,8 (1,0–15,0)
Медіана тривалості захворювання, роки		6,0 (2,0–11,0)	4,0 (0,5–13,0)
Медіана показника активності JADAS-27* на момент огляду, бали		1 (0–12,0)	0 (0–8,0)
Медіана тривалості прийому АДА, роки		2,0 (0,3–5,0)	0,8 (0,4–5,0)
Медіана тривалості прийому МТТ, роки		3,0 (1,4–8,0)	3,0 (0,5–8,0)

Примітки: медіана вказана з мінімальними й максимальними значеннями; * — показник активності ЮІА за шкалою JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) з урахуванням 27 суглобів.

У другій групі серед 12 дітей із виявленим підвищеним рівнем антитіл до адаліумабу 50 % скаржилися на біль, припухлість і обмеження рухів в одному чи декількох суглобах, 1 дитина мала скарги на загострення увеїту. У 50 % із 12 дітей, позитивних щодо антитіл до адаліумабу, активність за шкалою JADAS-27 була низького й середнього рівня. Троє дітей (25 % із 12 дітей з позитивними антитілами) досягли медикаментозної ремісії. Із 20 дітей, що мали негативні рівні антитіл до адаліумабу, стану медикаментозної ремісії досягли двоє (10 %).

Базові характеристики пацієнтів з позитивними антитілами до адаліумабу (по групах) подані в табл. 2.

Провівши кореляційний аналіз, виявили прямі статистично значимі взаємозв'язки помірної сили між рівнем антитіл до адаліумабу й показником запальної активності JADAS-27 (r Спірмена = 0,39; $p < 0,05$); між рівнем антитіл і тривалістю захворювання (r Спірмена = 0,32; $p < 0,05$). Також було виявлено прямий статистично значимий взаємозв'язок слабкої сили (r Спірмена = 0,27; $p < 0,05$) між рівнем антитіл до адаліумабу і рівнем лейкоцитів у крові. Тобто чим триваліший перебіг ЮІА, тим більший ризик утворення антитіл до адаліумабу. У свою чергу, підвищення рівня антитіл пов'язане з вищим ступенем запалення, що

свідчить про відсутність прогнозу стійкої клініко-лабораторної ремісії і про необхідність корекції терапії. Також було виявлено прямі статистично значимі помірні взаємозв'язки (r Спірмена = 0,42, $p < 0,05$) між рівнем лейкоцитів у крові й показником ШОЕ.

Також ми проаналізували за допомогою хі-квадрату Пірсона вплив перерви в прийомі адаліумабу на виникнення антитіл до нього (рис. 3). Відповідно до отриманих результатів статистично значимого впливу виявлено не було ($p > 0,05$).

Обговорення

Імуногенність біологічної терапії залежить від багатьох факторів, як внутрішніх (наприклад, чужорідні або Т-клітинні епітопи, посттрансляційні модифікації та молекули-мішені), так і зовнішніх (наприклад, шлях введення препарату, супутня імуносупресивна терапія). Вона також може пояснюватись гетерогенністю самого патологічного процесу, а саме різноманітністю генетичних факторів і факторів навколишнього середовища, які впливають на розвиток і перебіг захворювання [9].

Вплив антитіл до адаліумабу на терапевтичну ефективність препарату продемонстровано в роботі G. Bartelds і співавт. (2011). Було показано, що дорослим

Таблиця 2. Базові характеристики пацієнтів, позитивних щодо антитіл до адаліумабу (по групах)

Характеристика дітей з ЮІА		Групи	
		I	II
Кількість дітей із позитивним рівнем антитіл, n (%)		10 (42)	12 (38)
Форма артриту	Олігоартрит, %	40	58
	Поліартрит, %	60	42
Стать	Чоловіча, %	70	50
	Жіноча, %	30	50
Ревматоїдний увеїт, %		40	25
Скарги (загострення артриту чи увеїту), %		20	50
УЗД-ознаки артриту, %		20	50
Активна хвороба за шкалою JADAS-27, %		40	50
Досягли стану медикаментозної ремісії, %		10	25

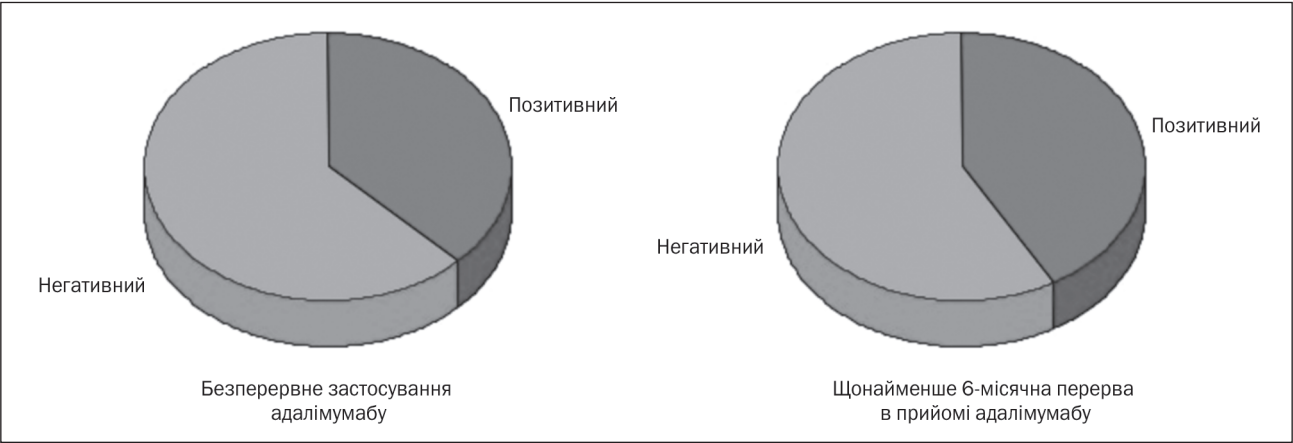


Рисунок 3. Вплив щонайменше 6-місячної перерви в прийомі адаліумабу на вироблення антитіл до нього

пацієнтам з ревматоїдним артритом (РА; $n = 272$) адаліумаб вводили протягом 3 років, при цьому антитіла різних рівнів утворилися у 28 % випадків. При визначенні результатів лікування адаліумабом у дорослих пацієнтів з наявністю антитіл (І група) і їх відсутністю (ІІ група) виявилось, що в І групі низька ($\text{DAS28} < 3,2$) і мінімальна ($\text{DAS28} < 2,6$) активність захворювання відзначались у 13 і 4 % відповідно, тоді як у ІІ групі — у 48 і 34 % відповідно ($p < 0,05$ для обох порівнянь), що в сумі відповідає 82 %. Крім того, у хворих з антитілами до адаліумабу частіше скасовували прийом препарату внаслідок неефективності проведеної терапії (відносний ризик 3,0; 95% ДІ 1,6–5,5; $p = 0,001$), що обґрунтовує важливість таких досліджень при лікуванні імунобіологічними препаратами, особливо в дітей. На підставі вищезначених результатів дослідження був зроблений висновок, що наявність антитіл до адаліумабу призводить до більш частого/раннього припинення терапії, а також асоціюється з більш високою активністю РА і меншою ймовірністю настання ремісії. При низькому значенні цього показника інактивуються не всі ділянки молекули адаліумабу, які відповідають за зв'язування цитокінів, і, як результат, клінічна ефективність препарату знижується [14].

Відповідно до результатів, отриманих у нашому дослідженні, серед усіх дітей (56 хворих) у процесі лікування адаліумабом у 39,2 % спостерігалось утворення антитіл до препарату. У 42 % дітей, що мали як мінімум 6-місячну перерву в прийомі адаліумабу через невідповідні причини (відсутність препарату в медичному закладі за держзакупівлею), було виявлено підвищені рівні антитіл до адаліумабу. У свою чергу, в групі дітей без перерви в прийомі даного препарату позитивні рівні антитіл виявлені лише в 38 %. Однак наявність перерви в прийомі даного препарату статистично значимого впливу на утворення антитіл до адаліумабу не має. У групі без перерви в прийомі адаліумабу в дітей з позитивними антитілами було виявлено вищий відсоток скарг, УЗД-ознак загострення артриту і вищу активність хвороби за шкалою JADAS-27, ніж у дітей з позитивними антитілами в групі з перервою в лікуванні адаліумабом. Однак діти з перервою в лікуванні адаліумабом рідше досягали стану медикаментозної ремісії, ніж діти без перерви.

За даними J. Quistrebert і співавт., антитіла до адаліумабу визначалися протягом 18 місяців у 19,2 % ($n = 46$) пацієнтів, які отримували адаліумаб. Встановлено, що сумарно підвищений рівень антитіл до адаліумабу з часом збільшувався. У групах адаліумабу підвищений рівень антитіл виявляли в 15,4 % (5,2–20,2) через 3 місяці, 17,6 % (11,4–26,4) — через 6 місяців, 17,7 % (12,6–37,5) — через 12 місяців, 50,0 % (25,9–87,5) — через 18 місяців. Факторами, пов'язаними з більш високим ризиком виникнення антитіл, були: більша тривалість захворювання (1–3 проти < 1 року; відносний ризик 3,0; 95% ДІ 1,0–8,7), помірна активність захворювання (DAS28 3,2–5,1 проти $< 3,2$; відносний ризик 6,6; 95% ДІ 1,3–33,7) [15].

На основі даних кореляційного аналізу нами було зроблено висновки про наявність взаємозв'язків між

рівнем антитіл до адаліумабу й показником запальної активності JADAS-27 (r Спірмена = 0,39; $p < 0,05$), а також між рівнем антитіл і тривалістю захворювання (r Спірмена = 0,32; $p < 0,05$).

Як повідомляють деякі автори, пацієнти з позитивними антитілами до АДА мали значно нижчі показники доброї відповіді EULAR, а також рідше досягали низької активності захворювання [16, 17], що підтверджують і результати нашого дослідження.

У процесі лікування, як підкреслюють дослідники, виникає багато питань, що повинні вирішуватись лікарем у кожному випадку окремо, але це вимагає накопичення досвіду, обстежень і створення алгоритму прийняття рішень, у тому числі зміни препарату.

Аналіз даних щодо зміни блокатора TNF- α у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом без системних уражень відображено в рекомендаціях Великої Британії [18]. Наприклад, більшість дітей і молодих людей з ювенільним ідіопатичним артритом без системних уражень розпочали прийом TNF- α як першого біопрепарату, і з 250 пацієнтів, які перейшли на другий біопрепарат, 202 (81 %) розпочали прийом другого TNF- α , тоді як 45 (19 %) перейшли з блокатора TNF- α на інший клас біологічних препаратів [6]. Але є тільки констатація факту, нема чіткого алгоритму та підходу відповідно до показань, умов, наявності біологічних і лабораторних маркерів переходу на інший біопрепарат для оптимізації терапії, зменшення кількості побічних ефектів, що дозволить розробити умови подальшої оптимальної відміни або заміни лікарських препаратів [18, 19].

Деякі автори пропонують переважно два шляхи підвищення ефективності біологічної терапії [7, 9, 20]. Один з них зводиться до комбінації анти-TNF- α терапії з препаратами базисної терапії (зокрема, з МТТ) для зниження продукції антитіл [20]. Механізми, що лежать в основі позитивного впливу МТТ на імуногенність, досі повністю не з'ясовані. Одна з гіпотез полягає в тому, що МТТ знижує рівні TNF і через зменшення опосередкованого мішенню розподілу ліків сприяє вищим концентраціям інгібіторів TNF і поліпшенню клінічної відповіді. Друга гіпотеза полягає в тому, що МТТ може пригнічувати ранню В- і Т-клітинну відповідь, що призводить до модуляції імунної відповіді. З огляду на значну роль Т- і В-клітин у класичній імунній парадигмі це здається більш правдоподібним поясненням [7]. У літературі є дані про те, що супутній МТТ рівномірно знижував ризик утворення антитіл під час лікування адаліумабом (відношення ризиків 0,33; 95% ДІ 0,21–0,52) [9].

Інший шлях полягає в інтенсифікації терапії інгібітором TNF- α (збільшення дози і/або частоти введень) [20], однак питання про доцільність такої стратегії залишається відкритим, а щодо дитячого контингенту — невизначеним, адже зростає ризик небажаних явищ і більших витрат [7].

У той же час застосування такого підходу не гарантує досягнення терапевтичної ефективності в 100 % випадків, біодоступність агента зменшена через його імуногенність. Оптимальна тактика в цій ситуації —

перехід на інший інгібітор TNF- α з більш сприятливим імунологічним профілем [7, 21], а визначення рівня антитіл до адалімумабу може виправдати коригування дози або перехід на інші препарати, що забезпечує персоналізований підхід до лікування [22].

Висновки

1. Адалімумаб має імуногенність та індукує антитіла у високих показниках у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом, які його отримували.

2. Часті загострення, вища активність захворювання і, як наслідок, відсутність клініко-лабораторної ремісії у пацієнтів з ЮІА можуть бути пов'язані із синтезом антитіл до адалімумабу.

3. Ранній моніторинг рівня антитіл до адалімумабу в сироватці крові є інформативним для правильної інтерпретації перебігу захворювання на фоні лікування імунобіологічним препаратом, оскільки може поліпшити розуміння клінічних наслідків продовження такого лікування, допомогти в запобіганні розвитку імуногенності адалімумабу, розробці стратегії подальшої терапії і, як наслідок, вплинути на довгостроковий результат лікування ювенільного ідіопатичного артриту.

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

Список літератури

1. Thatayatikom A., Modica R., De Leucio A. Juvenile Idiopathic Arthritis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 32119492.
2. Martini A., Lovell D.J., Albani S. et al. Juvenile idiopathic arthritis. Nat. Rev. Dis. Primers. 2022. 8(1). <http://doi.org/10.1038/s41572-021-00332-8>.
3. Deslandre C. Arthrite juvénile idiopathique: définition et classification. Arch. Pediatr. 2016. 23(4). 437-41. <http://doi.org/10.1016/j.arcped.2016.01.005>.
4. Bukovac L.T., Perica M. Juvenile idiopathic arthritis. Reumatizam. 2016. 63(1). 53-8. PMID: 29624302.
5. Golhen K., Winskill C., Yeh C., Zhang N., Welzel T., Pfister M. Value of literature review to inform development and use of biologics in juvenile idiopathic arthritis. Front. Pediatr. 2022. 10. <http://doi.org/10.3389/fped.2022.909118>.
6. Kearsley-Fleet L., Heaf E., Davies R. et al. Frequency of biologic switching and the outcomes of switching in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: a national cohort study. Lancet Rheumatol. 2020. 2(4). e217-26. [http://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30025-4](http://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30025-4).
7. Atiqi S., Hooijberg F., Loeff F.C., Rispens T., Wolbink G.J. Immunogenicity of TNF-inhibitors. Front Immunol. 2020. 11(312). <http://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00312>.
8. Bendtzen K. Immunogenicity of anti-TNF- α biotherapies: II. Clinical relevance of methods used for anti-drug antibody detection. Front. Immunol. 2015. 6(109). <http://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00109>.
9. Doeleman M.J.H., van Maarseveen E.M., Swart J.F. Immunogenicity of biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2019. 58(10). 1839-49. <http://doi.org/10.1093/rheumatology/kez030>.
10. Marino A., Real-Fernández F., Rovero P. et al. Anti-adalimumab antibodies in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis: incidence and clinical correlations. Clin. Rheumatol. 2018. 37(5). 1407-11. <http://doi.org/10.1007/s10067-018-4057-7>.
11. Brunelli J.B., Silva C.A., Pasoto S.G. et al. Anti-adalimumab antibodies kinetics: an early guide for juvenile idiopathic arthritis (JIA) switching. Clin. Rheumatol. 2020. 39(2). 515-21. <http://doi.org/10.1007/s10067-019-04798-6>.
12. Murdaca G., Spanò F., Contatore M. et al. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? Expert Opin. Drug Saf. 2016. 15(1). 43-52. <http://doi.org/10.1517/14740338.2016.1112375>.
13. Real-Fernández F., Cimaz R., Rossi G. et al. Surface plasmon resonance-based methodology for anti-adalimumab antibody identification and kinetic characterization. Anal. Bioanal. Chem. 2015. 407(24). 7477-85. <http://doi.org/10.1007/s00216-015-8915-8>.
14. Bartelds G.M., Krieckaert C.L.M., Nurmohamed M.T. et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. JAMA. 2011. 305(14). 1460-68. <http://doi.org/10.1001/jama.2011.406>.
15. Quistebert J., Hässler S., Bachelet D. et al. Incidence and risk factors for adalimumab and infliximab anti-drug antibodies in rheumatoid arthritis: A European retrospective multicohort analysis. Semin. Arthritis Rheum. 2019. 48(6). 967-75. <http://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.006>.
16. Moots R.J., Xavier R.M., Mok C.C., et al. The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study. PLoS One. 2017. 12(4). e0175207. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0175207>.
17. Chen D.-Y., Chen Y.-M., Tsai W.-C. et al. Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2015. 74(3). e16. <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203893>.
18. NHS England. Clinical commissioning policy statement: biologic therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2015/10/e03pd-bio-therapies-jia-oct15.pdf> (accessed February 10, 2022).
19. Ringold S., Angeles-Han S.T., Beukelman T. et al. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2019. 71(6). 717-34. <http://doi.org/10.1002/acr.23870>.
20. Murdaca G., Negrini S., Greco M. et al. Immunogenicity of infliximab and adalimumab. Expert Opin. Drug Saf. 2019. 18(5). 343-5. <http://doi.org/10.1080/14740338.2019.1602117>.
21. Schmalzing M., Behrens F., Schwaneck E.C. et al. Does concomitant methotrexate confer clinical benefits in patients treated with prior biologic therapy? Analysis of data from a noninterventional study of rheumatoid arthritis patients initiating treatment with adalimumab. Medicine (Baltimore). 2020. 99(19). e20201. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000020201>.
22. Bodio C., Grossi C., Pregnotato F. et al. Personalized medicine in rheumatoid arthritis: How immunogenicity impacts use of TNF inhibitors. Autoimmun. Rev. 2020. 19(5). 102509. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102509>.

Отримано/Received 04.01.2023

Рецензовано/Revised 09.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 18.01.2023 ■

Information about authors

T.V. Marushko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, e-mail: tetiana.marushko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0442-2695>

O.Ye. Onufreiv, PhD student, Department of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine; Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: olenaonufreiv@gmail.com; contact phone: +380 (98) 885-75-19; <https://orcid.org/0000-0001-5240-3440>

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

O.B. German, PhD, assistant of the department of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, e-mail: md.olena.german@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3439-6659>

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

T.V. Marushko¹, O.Ye. Onufreiv¹, Yu.V. Marushko², O.B. German¹

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Levels of antibodies to adalimumab in children with juvenile idiopathic arthritis at different stages of treatment

Abstract. Background. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is one of the most common rheumatological diseases of childhood. The central place in the problem of JIA belongs to the question of treatment the timeliness and adequacy of which determine the disease prognosis and, in fact, the entire future of the child. Immunobiological therapy can cause stable clinical and laboratory remission, as well as stop the further progression of structural changes, affecting the pathogenetic link of idiopathic arthritis. But the lack of response to therapy or a decrease in its effectiveness remains a fairly common problem and, in many cases, can be caused by the immunogenicity of immunobiological drugs, especially in case of treatment with tumor necrosis factor inhibitors. Aim of the work: to study the level of antibodies to adalimumab in children with juvenile idiopathic arthritis at different stages of treatment for analysis of immunogenicity. **Materials and methods.** The concentration of antibodies to adalimumab in 80 serum samples from patients with JIA was studied and evaluated, treatment effectiveness and adverse events were analyzed in 56 patients with JIA at different stages of therapy. Two groups were identified. The first one included 24 patients who had at least a 6-month break in adalimumab administration for non-medical reasons during which treatment was continued with methotrexate with periodic intra-articular injection of glucocorticoids. The level of antibodies to adalimumab was evalu-

ated before the break and 1 month after the reinitiation of adalimumab administration. The second group consisted of 32 children who continued adalimumab without a break during treatment. Disease activity was measured using JADAS-27. Antibodies to adalimumab were detected by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. During the examination, an elevated level of antibodies to adalimumab was detected in 10 of 24 serum samples (42 %) before non-medical withdrawal in group I. Among the results of group II, elevated levels of antibodies to adalimumab were found in 12 samples, which was 38 %. The correlation analysis revealed direct statistically significant relationships of moderate strength between the level of antibodies to adalimumab and the indicator of inflammatory activity on JADAS-27 (Spearman's $r = 0.39$, $p < 0.05$), as well as between the level of antibodies and disease duration (Spearman's $r = 0.32$, $p < 0.05$). **Conclusions.** Monitoring serum antibodies to adalimumab is informative for the correct interpretation of treatment effectiveness and the course of the disease with immunobiological treatment, as it may improve understanding of the clinical consequences of continued therapy, help prevent adalimumab immunogenicity, develop follow-up strategies and, as a result, can affect a long-term outcome of treatment for JIA.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; adalimumab; antibodies to adalimumab; immunogenicity; TNF- α inhibitors

Коли біль у горлі заважає – **Зіпелор льодяник** **ДОПОМАГАЄ!**



протизапальна дія¹



знеболювальна дія¹



протиексудативна дія¹



Льодяники від 6 років¹



По 1 льодянику 3 рази на день¹

¹ Інструкція для медичного застосування «Зіпелор льодяники»

Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та ознайомтеся з інструкцією для застосування лікарського засобу. Р.П. № UA/18556/01/01, від 24 лютого 2021 р. (наказ МОЗ України від 22 лютого 2021 р. № 301). Виробник: Лозі'с Фармасьютікалз С.Л., Іспанія / Lozy's Pharmaceuticals S.L., Spain, Кампус Емпресаріал, Лекарос, Наварра, 31795, Іспанія / Campus Empresarial, Lekaroz, Navarra, 31795, Spain, для АТ «Фармак». УКР/ПРОМО/03/2023/ЗІП/ДМ/001



УДК 616.321-002.1-053.2-085.281:615.453.6

Гавриленко Ю.В.¹, Кияниця М.А.²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Медичний центр Kinder Klinik, м. Київ, Україна

Ефективність і безпечність застосування Зіпелор льодяників у дітей при лікуванні гострого фарингіту

Резюме. Запальні захворювання глотки становлять близько 30 % від усієї патології верхніх дихальних шляхів. На таких хворих припадає значна частка амбулаторної практики як отоларингологічного, так і педіатричного й терапевтичного профілю. При цьому біль у горлі є одним з перших і провідних симптомів гострих респіраторних захворювань, серед яких найпоширенішим є гострий фарингіт (ГФ). У 2022 році нами було обстежено й проліковано 30 дітей віком від 6 до 10 років, хворих на ГФ. Усі хворі діти приймали препарат Зіпелор льодяники як монотерапію у віковій дозі протягом 5–7 днів. Ефективність проведеного лікування була оцінена за зменшенням вираженості клінічних проявів захворювання, а також за динамікою даних бактеріологічного й цитологічного досліджень. Отримані нами результати свідчать про виражений позитивний вплив препарату Зіпелор льодяники на клінічний перебіг ГФ у дітей і стан місцевих механізмів захисту слизових оболонок. Препарат Зіпелор льодяники при лікуванні ГФ у дітей віком 6–10 років має високу клінічну ефективність і безпечність, що вказує на можливість його застосування для амбулаторних і стаціонарних пацієнтів.

Ключові слова: гострий фарингіт; діти; місцеве лікування; Зіпелор льодяники

Вступ

Запальні захворювання глотки значно поширені серед населення і становлять близько 30 % усієї патології верхніх дихальних шляхів. На хворих цього профілю припадає значна частка амбулаторної практики як отоларингологічного, так і педіатричного й терапевтичного профілю [1].

Серед двадцяти діагнозів, що найбільш часто встановлюються оториноларингологами, на цей діагноз припадає 19–20 % випадків (за даними Medical Data Management). При цьому біль у горлі є одним з перших і провідних симптомів гострих респіраторних захворювань, серед яких найпоширенішим є гострий фарингіт (ГФ) [3, 4].

Найбільш частою причиною виникнення даного захворювання є віруси — у 85–95 % дорослих, 70 % дітей віком 5–16 років і 95 % дітей віком < 5 років. Бактерії, у тому числі β-гемолітичний стрептокок групи А, є причиною меншої кількості випадків: близько 10 % — у дорослих, близько 30 % — у дітей віком 5–15 років і близько 10 % випадків — у дітей віком < 5 років [5].

Результати численних наукових досліджень, заснованих на принципах доказової медицини, свідчать про необхідність уникати застосування антибіотиків при ГФ нестрептококової етіології [6].

Необґрунтована антибактеріальна терапія сприяє розвитку резистентності до антибіотиків, виникненню небажаних реакцій на ліки, а також здорожує лікування хворих.

Загальні принципи ведення таких пацієнтів включають щадний режим з обов'язковим введенням додаткової рідини (її об'єм має у 1,5–2 рази перевищувати добову потребу), нестероїдні місцеві протизапальні препарати, симптоматичні засоби (жарознижувальні, анестетики, антисептики, топічні деконгестанти тощо), системні антибіотики застосовуються тільки в разі бактеріальних ускладнень [2, 7].

Варто зазначити, що системні нестероїдні протизапальні засоби не охоплюють усього спектра механізмів формування больового синдрому, оскільки впливають виключно на метаболізм арахідонової кислоти. Альтер-

нативою лікування при цьому можуть бути препарати, що перекривають процес синтезу простагландинів і прозапальних цитокінів на початковому етапі розвитку запалення [5].

Саме таким препаратом є бензидаміну гідрохлорид, що належить до групи індазолів і має протизапальну, протинабрякову й знеболюючу та протимікробну дію [8]. Механізм його дії пов'язаний зі стабілізацією клітинних мембран та інгібуванням синтезу простагландинів. Місцевоанестезуюча активність пов'язана зі структурними особливостями молекули бензидаміну, подібної до місцевих анестетиків. Бензидамін добре проникає в слизову оболонку і при місцевому застосуванні проявляє виражений анестезуючий ефект на слизовій протягом 60 с, а тривалість анальгезії становить 1,5 год [9]. Тому в нас викликала клінічний інтерес нова форма бензидаміну гідрохлориду у вітчизняному лікарському засобі Зіпелор льодяники виробництва компанії «Фармак» і застосування його в дитячому віці при лікуванні гострих запальних захворювань глотки.

Метою нашого клінічного дослідження була оцінка ефективності, безпечності й переносимості препарату для місцевого застосування Зіпелор льодяники при лікуванні дітей з гострим фарингітом.

Матеріали та методи

Клініко-лабораторне дослідження пацієнтів було проведено на клінічній базі кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Протягом 2022 року нами було обстежено й проліковано 30 хворих пацієнтів дитячого віку з ГФ, які перебували на амбулаторному лікуванні в лор-відділенні Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит». Хлопчиків було 18, дівчаток — 12. Віковий діапазон дітей був від 6 до 10 років, середній вік — $6,9 \pm 0,7$ року. Середня тривалість захворювання на ГФ у дітей становила $4,80 \pm 0,12$ дня.

Критеріями включення пацієнтів у клінічне дослідження були: легкий або середній ступінь тяжкості гострого фарингіту; згода пацієнта брати участь у дослідженні й виконувати його вимоги; хлопчики і дівчатка віком від 6 до 10 років. Усі пацієнти в період лікування ГФ приймали монотерапію препаратом Зіпелор льодяники виробництва компанії «Фармак» у віковій дозі протягом 5–7 днів.

Ефективність проведеної терапії була оцінена за зменшенням вираженості клінічних проявів захворювання, а також за динамікою даних бактеріологічного й цитологічного досліджень.

Переносимість і безпечність препарату оцінювалась на підставі суб'єктивних відчуттів, про які повідомляв пацієнт, а також об'єктивних даних, отриманих у процесі лікування. Враховувалась динаміка лабораторних показників, а також частота виникнення й характер побічних реакцій у хворих після застосування препарату.

Дослідження включало наступні етапи: скринінг (період набору пацієнтів) і період лікування (по 1 льо-

дянику 3 рази/добу 5–7 днів). Для аналізу й обстеження хворих були використані клінічні й лабораторні методи.

Суб'єктивне обстеження: скарги пацієнта (біль у горлі, відчуття сухості в горлі, відчуття першіння в горлі).

Об'єктивне обстеження: фарингоскопія (ступінь гіперемії, набряк, зернистість слизової оболонки, наявність і характер нашарувань).

Вираженість показників у балах оцінювалась за наступною шкалою: 0 — відсутність ознаки, 1 — помірний ступінь, 2 — середній ступінь, 3 — сильний ступінь.

Мікробіологічні дослідження. Досліджуваний матеріал — мазки, взяті стерильними ватними тампонами із задньої стінки глотки, засівалися в основному на живильне середовище — 5% кров'яний агар, а також на додаткові поживні середовища: жовтково-сольовий агар, агар Ендо і агар Сабуро. Посіви поміщали в термостат при температурі 37 °C для подальшого культивування, середовища з бактеріальними посівами переглядали після 18–24-годинної інкубації, а середовище Сабуро — після 48–72-годинної інкубації. Оцінка кількісного зростання мікроорганізмів виражалася в ступені зростання культури мікроорганізму з I по IV ($< 5 \cdot 10$ колонієутворюючих одиниць (КУО) на тампон), що свідчить про етіологічну роль мікроорганізму у формуванні запального процесу, а I ($< 1 \cdot 10$ КУО на тампон) і II ($< 2,5 \cdot 10$ КУО на тампон) ступінь свідчили про носійство. Мікроорганізми ідентифікували за біохімічними властивостями до рівня роду або виду відповідно до міжнародного визначення бактерій Берджи.

Цитологічне дослідження зі слизової оболонки ділянки запалення глотки. З матеріалу, взятого натще стерильними тампонами із задньої стінки глотки хворого, готували мазки, фіксували й забарвлювали за Романовським. У мазках з урахуванням загальноприйнятих рекомендацій визначали такі формені елементи, як клітини епітелію, нейтрофільні лейкоцити й лімфоцити.

Статистична обробка матеріалу була проведена з використанням методу кутового перетворення за Фішером.

Результати та обговорення

При об'єктивному обстеженні дітей, хворих на ГФ, такі симптоми, як гіперемія, набряк і зернистість слизової оболонки задньої стінки глотки, у перший день лікування спостерігалися практично в більшості пацієнтів. Дані клінічної картини ГФ у дітей групи спостереження до і після лікування подані на рис. 1.

Результати аналізу вираженості суб'єктивних скарг пацієнтів із ГФ, що була оцінена в балах до і після проведеного лікування, подано на рис. 2.

За результатами клінічного спостереження хворих дітей із ГФ, гіперемія слизової оболонки задньої стінки глотки вірогідно зменшувалася або практично була відсутня на 2-гу — 3-тю добу лікування. У цілому при оцінці клінічної ефективності локальної терапії 27 пацієнтів із 30 дітей групи спостереження відзначили дуже добру переносимість терапії і значне поліпшення вже на 2-гу — 3-тю добу лікування.

За результатами мікробіологічних досліджень зі слизової задньої стінки глотки встановили, що в дітей, хворих на ГФ, виділялися мікробні асоціації, зокрема мікроорганізми сімейства *Streptococcae* (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus* spp.), непатогенні штами (*S. viridans*, коки роду *Neisseria*) і мікроорганізми сімейства *Micrococcae* (*Staphylococcus aureus*), а також були висіяні гриби роду *Candida*. Дані аналізу мікрофлори в дітей, хворих на ГФ, до і після проведеного лікування подані на рис. 3.

Після проведеного лікування в дітей, хворих на ГФ, етіологічно значущі види мікроорганізмів висівали в кількості від $< 1 \cdot 10$ КУО/тампон до $< 2,5 \cdot 10$ КУО/тампон, що відповідало I і II ступеням зростання. Даний кількісний показник у пацієнтів оцінюється виключно як носійство.

За даними щодо змін мікробіоценозу задньої стінки глотки після застосування місцево препарату Зіпелор льодяники було встановлено, що даний препарат сприяє вірогідному відновленню мікробіоценозу ротоглотки за рахунок зменшення кількості патогенної та умовно-патогенної флори (бензидамін проявляв

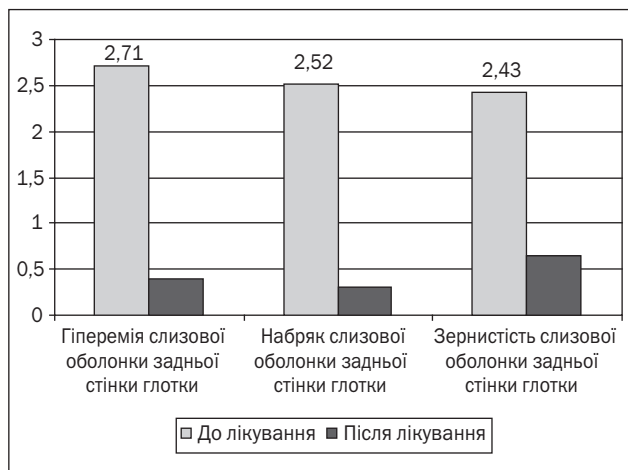


Рисунок 1. Дані фарингоскопії дітей, хворих на ГФ, до і після лікування

Примітка: $p < 0,05$ — різниця вірогідна.

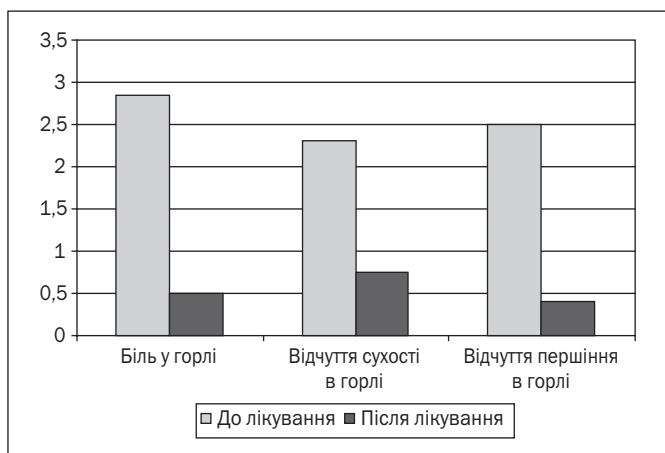


Рисунок 2. Суб'єктивні скарги дітей, хворих на ГФ, до і після лікування

Примітка: $p < 0,05$ — різниця вірогідна.

бактерицидну й фунгіцидну дію), а також збільшення кількості індигенної нормофлори.

При цитологічному дослідженні слизової оболонки задньої стінки глотки було встановлено, що застосування препарату Зіпелор льодяники сприяє вірогідному зниженню числа нейтрофільних лейкоцитів і збільшенню кількості епітеліальних клітин (рис. 4).

Переносимість препарату Зіпелор льодяники при місцевому його застосуванні в усіх хворих пацієнтів групи спостереження була доброю, і в жодному клінічному випадку побічних дій та алергічних реакцій нами зафіксовано не було.

Усі пацієнти, які були залучені до клінічного дослідження, відзначали зручність застосування і добрі органолептичні властивості препарату Зіпелор льодяники, відсутність побічних явищ, відмінний дизайн упаковки.

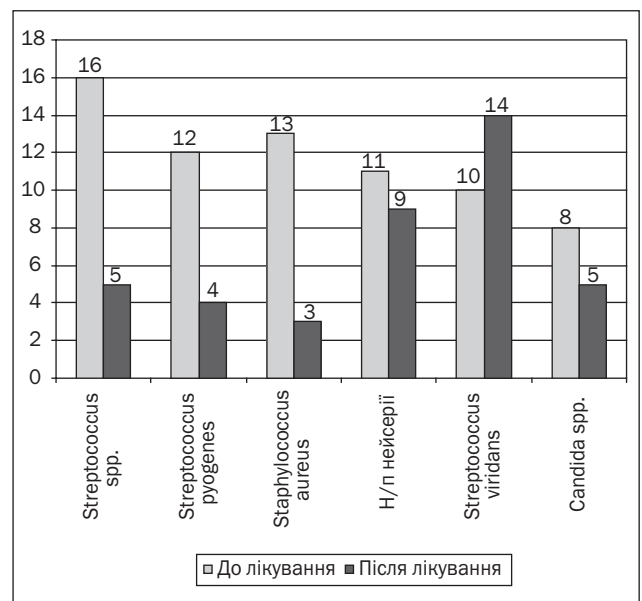


Рисунок 3. Результати дослідження мікрофлори задньої стінки глотки в дітей, хворих на ГФ, до і після проведеного лікування

Примітка: $p < 0,05$ — різниця вірогідна.

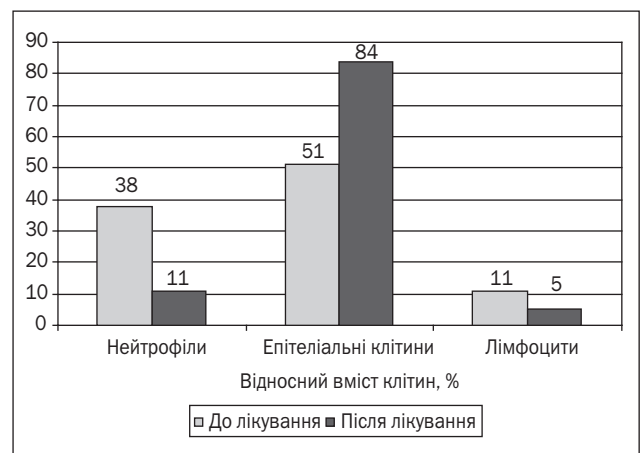


Рисунок 4. Дані цитологічного аналізу в дітей, хворих на ГФ, до і після лікування

Примітка: $p < 0,05$ — різниця вірогідна.

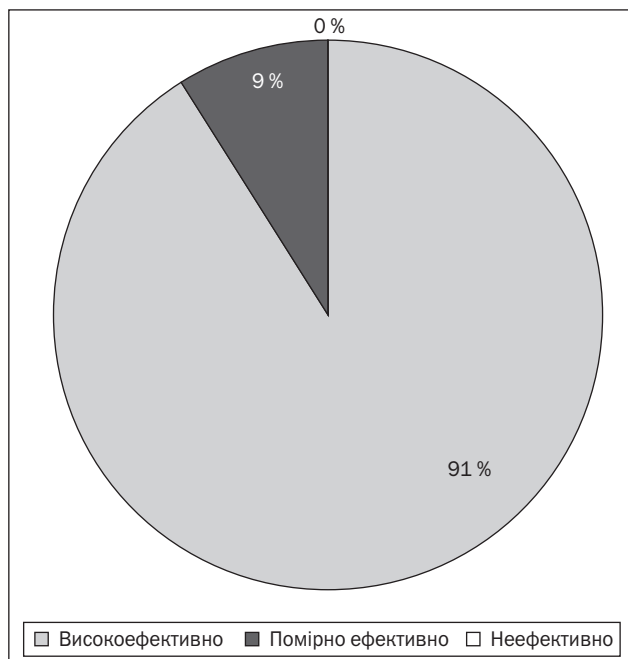


Рисунок 5. Ефективність застосування препарату Зіпелор льодяники, на думку лікарів

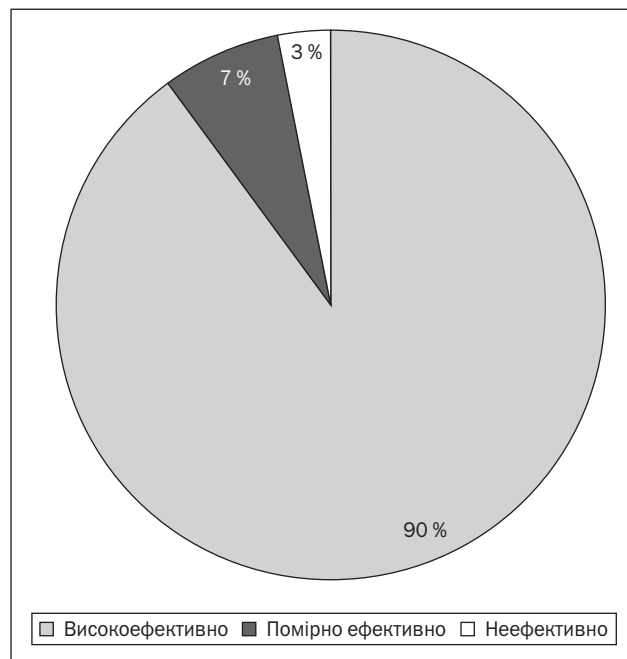


Рисунок 6. Ефективність застосування препарату Зіпелор льодяники, на думку хворих

Висновки

Отже, аналіз даних щодо ефективності лікування ГФ препаратом Зіпелор льодяники у вигляді монотерапії в дітей віком 6–10 років показав достатньо високий клінічний ефект і добру переносимість терапії. Зниження кількості нейтрофілів і збільшення епітеліальних клітин за результатами цитологічного дослідження в дітей групи спостереження розглядається як індикатор зменшення запального процесу й посилення регенерації епітелію слизової оболонки ротової частини глотки.

Отримані нами результати даного клінічного дослідження свідчать про виражений позитивний вплив препарату Зіпелор льодяники на клінічний перебіг захворювання ГФ у дітей і стан місцевих механізмів захисту слизових оболонок.

Препарат Зіпелор льодяники при лікуванні ГФ у дітей віком 6–10 років має високу клінічну ефективність і безпечність, що вказує на можливість його застосування для амбулаторних і стаціонарних пацієнтів.

Усе вищевикладене дозволяє рекомендувати препарат Зіпелор льодяники для лікування не тільки ГФ, але й інших запальних процесів ротової частини глотки — тонзилітів, фарингітів, стоматитів і гінгівітів, особливо в тих випадках, коли захворювання супроводжується не тільки больовим симптомом, але й вираженими запальними змінами слизових оболонок і лімфоїдної тканини глотки.

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

Список літератури

1. Лайко А.А., Заболотна Д.Д., Борисенко О.М. та ін. Дитяча оториноларингологія. К.: Логос, 2021. 585 с.
2. Крючко Т.О., Кушнерева Т.В., Харшман В.П., Кузьменко Н.В. Обґрунтування симптоматичної терапії респіраторно-вірусних інфекцій у дітей. *Современная педиатрия*. 2019. № 1(97). С. 117-122.
3. Лайко А.А., Заболотний Д.І., Мінін Ю.В. та ін. Гострий і хронічний фарингіт. Київ: Логос, 2019. 138 с.
4. Мельников О.Ф., Гавриленко Ю.В. Клинико-иммунологическая эффективность использования препаратов лизак и хепилор при лечении острых фарингитов у детей. *Здоровье ребенка*. 2016. № 5(73). С. 26-30.
5. ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C., Grigorryan L. et al. Guideline for the management of acute sore throat. https://www.escmid.org/escmid_publications/medical_guidelines/escmid_medical_guidelines/medical_guidelines_archive.
6. Marushko Yu., Melnikov O., Movchan O., Lysovet O. Content of antimicrobial peptides in oropharyngeal secretions of children suffering from acute respiratory diseases. *X Anniversary Ukrainian-Polish-Belarusian Conference "Physiology and Pathology of Respiration: Advances in basic research and clinical applications"* (Abstracts). *Фізіологічний журнал*. 2013. Т. 59. № 4. С. 22.
7. Ogasamara N., Takano K., Kojima T. et al. The regulation of adenoidal epithelial cells in children. *The 8th Int. symp. of Tonsills and Mucosal Barriers of the upper airways*. Zurich, 2014. Abstr. 14.
8. Schachtel B.P., Padjarino D.A. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Model Demonstrating the Topical Effect of Benzydamine in Children with Sore Throat. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996. 59. 145.
9. Simard-Savoie S., Forest D. Topical anaesthetic activity of benzydamine. *Curr. Ther. Res.* 1978. 23. 734-745.

Отримано/Received 04.01.2023

Рецензовано/Revised 16.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 18.01.2023 ■

Information about authors

Yurii Havrylenko, MD, PhD, Professor at the Department of pediatric otorhinolaryngology, audiology, phoniatriy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: yesyur69@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3828-3248>

Maryna Kyianytsia, otolaryngologist, MC "Kinder Klinik", Kyiv, Ukraine; e-mail: kyianytsia.m@gmail.com; <https://orcid.org/0000000261278140>

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.

Yu. V. Havrylenko¹, M. A. Kyianytsia²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Kinder Klinik Medical Center, Kyiv, Ukraine

Effectiveness and safety of Zipelor lozenges in children in the treatment of acute pharyngitis

Abstract. Inflammatory diseases of the pharynx account for about 30 % of all pathology of the upper respiratory tract. Such patients make up a significant share of outpatient practice, both otolaryngological, pediatric and therapeutic. At the same time, sore throat is one of the first and leading symptoms of acute respiratory diseases among which acute pharyngitis is the most common. In 2022, we examined and treated 30 children aged 6 to 10 years with acute pharyngitis. All of them received monotherapy with Zipelor lozenges in an age-appropriate dose for 5–7 days. The effectiveness of the treatment was evaluated by reducing the severity of

clinical manifestations of the disease, as well as by the dynamics of bacteriological and cytological data. The results obtained by us indicate a pronounced positive effect of Zipelor lozenges on the clinical course of acute pharyngitis in children and the state of local mechanisms of mucous membrane protection. Zipelor lozenges in the treatment of acute pharyngitis in children aged 6–10 years has high clinical effectiveness and safety, which indicates the possibility of its use for outpatients and inpatients.

Keywords: acute pharyngitis; children; local treatment; Zipelor lozenges

Study of the impact of atopic dermatitis in children on the quality of life of families

Abstract. Background. Atopic dermatitis is a chronic, relapsing eczema. Although atopic dermatitis occurs mainly in children, it greatly affects the life of the whole family. The purpose was to assess the quality of life of the families of children with atopic dermatitis and to study the correlation between the severity of atopic dermatitis and the quality of life of family members according to the Family Dermatology Life Quality Index (FDLQI) questionnaire. **Materials and methods.** The study included 104 patients with atopic dermatitis aged 6 months to 17 years (median of 6 [3; 9] years) who were treated at the Allergy Department of the Kyiv City Children's Clinical Hospital 2. Clinical parameters included age, sex of the patients, disease duration and severity of atopic dermatitis. The latter was assessed by the SCORing for Atopic Dermatitis (SCORAD) tool. Spearman's rank correlation index was used for analysis of correlation between FDLQI and SCORAD indicators. $P < 0.05$ was considered statistically significant. **Results.** The quality of life of the family of 104 children with atopic dermatitis was assessed using the FDLQI questionnaire. Four parents (3.8 %) reported no impact of the disease on the family's quality of life, 65 (62.5 %) — a mild effect, 34 (32.7 %) — a moderate impact, parents of 1 patient (1.0 %) noted a very large effect. The average FDLQI was 6.4 ± 2.8 . There was a correlation between the FDLQI and the SCORAD severity index ($R_o = 0.714$, $p < 0.01$). In the subgroup of children under 4 years of age, a strong correlation between the FDLQI and the SCORAD was found ($R_o = 0.789$, $p < 0.01$). Child's age and disease duration were not associated with the quality of life score ($R_o = -0.011$, $p > 0.05$ and $R_o = 0.076$, $p > 0.05$, respectively). In the subgroup of children aged 4–17 years, a strong positive correlation of FDLQI and the SCORAD was also determined ($R_o = 0.714$, $p < 0.01$). The age of the children and the duration of the disease were not related to the quality of life score ($R_o = -0.011$, $p > 0.05$ and $R_o = -0.027$, $p > 0.05$, respectively), although in the subgroup of younger children (4–7 years) we noted a tendency towards a greater influence of the disease on the family's quality of life. **Conclusion.** In this study, most parents of children with atopic dermatitis reported a mild to moderate impact of the disease on their quality of life. The FDLQI of family members correlated with the severity of atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis; quality of life; questionnaire; children

Introduction

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, relapsing eczema. Although AD occurs mainly in children, it greatly affects the life of the whole family [1, 2].

Today, we assess the burden of the disease on the child and the family as a whole through the assessment of quality of life [3–5]. AD directly impacts daily activities via discomforts due to skin symptoms, sleeping habits, and causes higher levels of depression, stress and fatigue [6–8]. Chronic skin disease is also associated with skin defects — stigma,

which in a certain way affect the relationships between children in the children's team.

The difficulties associated with the care and treatment of a child with AD also strongly affect the family's quality of life: parents often experience stress, frustration, fatigue, especially due to poor response to therapy and new relapses [9–11].

The Family Dermatology Life Quality Index (FDLQI) is a questionnaire designed for adult family members (aged 16 years and older) or caregivers of a child with any skin di-

sease, particularly AD [12]. It is self-explanatory and can be filled out by parents without the need for detailed explanation. Filling out the questionnaire takes two to three minutes.

The purpose was to assess the quality of life of the family of children with AD and to study the correlation between the severity of AD and the quality of life of family members according to the FDLQI questionnaire.

Materials and methods

The study included 104 patients with AD aged 6 months to 17 years (median of 6 [3; 9] years) who were treated at the Allergy Department of the Kyiv City Children's Clinical Hospital 2, 54 boys (51.9 %) and 50 girls (48.1 %). This study was approved by the ethics commission of Bogomolets National Medical University (Protocol No. 2 dated October 21, 2020), all patients/parents of sick children gave informed consent to participate. AD was diagnosed according to the Hanifin and Rajka criteria.

Clinical parameters of the patients included age, sex, disease duration and severity of AD. The severity of AD was assessed by the SCORing for Atopic Dermatitis (SCORAD) tool. The median severity index was 30 [26; 55].

Inclusion criteria were age 6 months to 17 years, duration of AD more than 1 year. Exclusion criteria were treatment with systemic corticosteroids within the past 4 weeks, presence of any other dermatologic disease within the past 4 weeks, severe systemic disease or malignancy, psychiatric disorder, and psychomotor impairment.

To conduct the survey, permission to use the FDLQI questionnaire in children was obtained from the author, professor A.Y. Finlay (University of Wales College of Medicine, Cardiff, UK) [11].

The total score is calculated by summing the scores for each question, resulting in a maximum of 30 and a minimum of 0.

The questions are designed to be completed with a one-month recall period.

Evaluation of each question:

- Not at all/not relevant = 0.
- A little = 1.
- Quite a lot = 2.
- Very = 3.
- Not applicable = 0.
- Unanswered questions = 0.

The Family Dermatology Life Quality Index

1. Over the last month, how much emotional distress have you experienced due to your relative/partner's skin disease (e.g., worry, depression, embarrassment, frustration)?

Not at all/Not relevant ☐ *A little* ☐ *Quite a lot* ☐ *Very much* ☐

2. Over the last month, how much has your relative/partner's skin disease affected your physical well-being (e.g., tiredness, exhaustion, contribution to poor health, sleep/rest disturbance)?

Not at all/Not relevant ☐ *A little* ☐ *Quite a lot* ☐ *Very much* ☐

3. Over the last month, how much has your relative/partner's skin disease affected your personal relationships with him/her or with other people?

Not at all/Not relevant ☐ *A little* ☐ *Quite a lot* ☐ *Very much* ☐

4. Over the last month, how much have you been having problems with other peoples' reactions due to your relative/partner's skin disease (e.g., bullying, staring, need to explain to others about his/her skin problem)?

Not at all/Not relevant ☐ *A little* ☐ *Quite a lot* ☐ *Very much* ☐

5. Over the last month, how much has your relative/partner's skin disease affected your social life (e.g., going out, visiting or inviting people, attending social gatherings)?

Not at all/Not relevant ☐ *A little* ☐ *Quite a lot* ☐ *Very much* ☐

6. Over the last month, how much has your relative/partner's skin disease affected your recreation/leisure activities (e.g., holidays, personal hobbies, gym, sports, swimming, watching TV)?

Not at all/Not relevant ☐ *A little* ☐ *Quite a lot* ☐ *Very much* ☐

7. Over the last month, how much time have you spent on looking after your relative/partner (e.g., putting on creams, giving medicines or looking after their skin)?

Not at all/Not relevant ☐ *A little* ☐ *Quite a lot* ☐ *Very much* ☐

8. Over the last month, how much extra housework have you had to do because of your relative/partner's skin disease (e.g., cleaning, vacuuming, washing, cooking)?

Not at all/Not relevant ☐ *A little* ☐ *Quite a lot* ☐ *Very much* ☐

9. Over the last month, how much has your relative/partner's skin disease affected your job/study (e.g., need to take time off, not able to work, decrease in the number of hours worked, having problems with people at work)?

Not at all/Not relevant ☐ *A little* ☐ *Quite a lot* ☐ *Very much* ☐

10. Over the last month, how much has your relative/partner's skin disease increased your routine household expenditure (e.g., travel costs, buying special products, creams, cosmetics)?

Not at all/Not relevant ☐ *A little* ☐ *Quite a lot* ☐ *Very much* ☐

©MKA Basra, A.Y. Finlay, Cardiff University, 2005

The higher the indicator, the more the quality of life deteriorates. The questionnaire can also be expressed as a percentage of the maximum possible score of 30.

If one question is left unanswered, it was scored as 0 and marks were summed and expressed as usual with a maximum of 30.

If two or more questions were unanswered, the questionnaire was not evaluated. If two or more answer options were marked, then the answer option that scored the highest number of points was recorded. If the answer is between two marks, the lower of the two scoring options was recorded.

Spearman's rank correlation index was used for correlation analysis of FDLQI and SCORAD indicators. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

The quality of life of the family of patients with AD was assessed using the FDLQI questionnaire among parents of 104 children. Four parents (3.8 %) reported no impact of the disease on the family's quality of life, 65 (62.5 %) noted a small effect, moderate impact was reported for 34 children (32.7 %), very large effect — for 1 (0.1 %) patient (Table 1, Fig. 1). The average FDLQI was 6.4 ± 2.8 . Among the interviewed parents, 83 mothers (79.8 %) and 21 fathers (20.2 %) filled out the questionnaire.

In the subgroup of children under 4 years of age, a strong correlation between the FDLQI and the SCORAD was found ($R_o = 0.789$, $p < 0.01$). Children's age and disease duration were not associated with the quality of life score ($R_o = -0.011$, $p > 0.05$ and $R_o = 0.076$, $p > 0.05$, respectively).

In the subgroup of children aged 4–17 years, a strong positive correlation of FDLQI and the SCORAD was also determined ($R_o = 0.714$, $p < 0.01$). The age of the children and the duration of the disease were not related to the quality of life score ($R_o = -0.011$, $p > 0.05$ and $R_o = -0.027$, $p > 0.05$, respectively), although in the subgroup of younger children (4–7 years) we noted a tendency towards a greater influence of the disease on the family's quality of life.

In children with mild severity of AD according to the SCORAD, the average FDLQI was 4.3 ± 1.7 points ($n = 16$), which indicates a weak influence of AD on the quality of life

of family members. In children with a moderate AD severity, the FDLQI was 6.4 ± 1.7 points ($n = 34$) showing an average impact of the disease on the quality of life. The average FDLQI in the group of children with severe AD ($n = 21$) was 9.6 ± 2.6 also indicating a moderate effect of the disease on the quality of life of parents (Fig. 2).

Discussion

In this study, the quality of life of families in children with AD was studied. The results of the questionnaire were quite diverse and correlated to a large extent with the severity of the disease. According to the results of the survey, parents of 3.8 % of children reported no impact of the disease on the family's quality of life, 62.5 % of parents reported a small impact on the quality of life, moderate impact was reported in 32.7 %, very large impact — in 1.0 %. It should be noted that some questionnaires were filled out by the mother, and some by the father, which in a certain way could affect the results — the heterogeneity of the answers. In our opinion, the father may define the burden of the disease as less severe, but this is difficult to verify.

There was a correlation between the FDLQI and the SCORAD ($R_o = 0.714$, $p < 0.01$). The answers to the questions of the FDLQI questionnaire were analyzed. The majority of respondents answered “Not at all” (0 points) and “A little” (1 point) to the question about the impact of the child's illness on relationships with other people (No. 3), the reaction of other people to the child's skin problems (No. 4), about the impact on social life (No. 5), entertainment/leisure (No. 6) and work and study (No. 9). This may be related to the cultural and socio-psychological character-

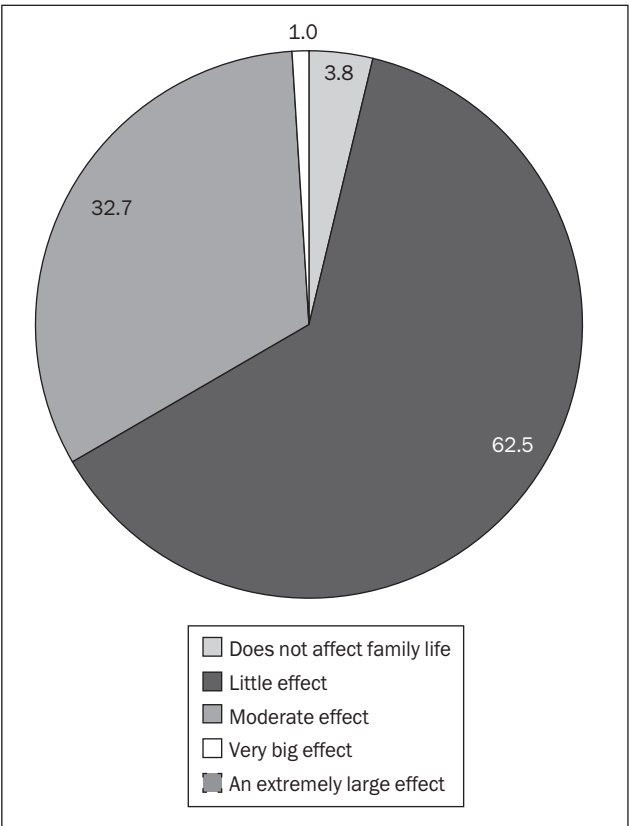


Figure 1. Distribution of children (%) depending on the result of the FDLQI questionnaire

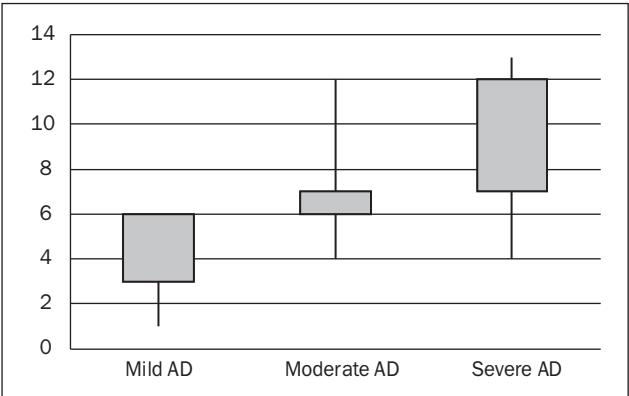


Figure 2. Average FDLQI score in subgroups depending on AD severity

Table 1. Distribution of FDLQI score

Score	Respondents	
	n	%
0–1 = does not affect family life	4	3.8
2–6 = little effect	65	62.5
7–12 = moderate effect	34	32.7
13–18 = very big effect	1	1.0
19–30 = an extremely large effect	0	0

ristics of the population, which was the reason for assessing the impact of AD on the family's quality of life as moderate.

In previous studies it was demonstrated that parents of affected children may experience sleep disturbances, feelings of guilt, blame, worry, and frustration as a consequence of their child's skin disorder [13–17]. It is described in the study of Gieler et al. [18] that single mothers of children with AD had higher levels of stress than single mothers of healthy children. Extra time required to care for a child with AD can be a burden for families [13]. In the study of Ražnatović Đurović M., where Dermatitis Family Impact questionnaire was used, poorer quality of life of parents was associated with female gender, younger age of children and more severe AD [19]. In a similar study of a younger age group (0–4 years) [20], parents had poorer quality of life if their infants had more severe, concomitant atopic disease or family history of atopy. One study demonstrated that children's AD had a more significant influence on quality of life of mothers than that of fathers (mean FDLQI 17.1 ± 5.3 vs. 14.7 ± 5.8 points; $p < 0.001$) [21]. When studying the impact of AD using the Dermatitis Family Impact questionnaire, it was shown that chronicity of the AD showed negative association with DFIQ ($p < 0.001$) [22].

Conclusions

In this study, most parents of children with atopic dermatitis reported a mild to moderate impact of the disease on their quality of life. The FDLQI of family members correlated with the severity of atopic dermatitis. Therefore, FDLQI questionnaire in the Ukrainian version is a reliable tool for assessing the quality of life of families of pediatric patients with atopic dermatitis.

References

1. Волосовец А.П., Больбот Ю.К., Бекетова Г.В. та ін. Алергічний марш у дітей України. Медичні перспективи. 2021. XXVI (4). 181–188. doi: 10.26641/2307-0404.2021.4.248227.
2. Волосовець О.П., Больбот Ю.К., Бекетова Г.В. та ін. Алергічні та неалергічні хвороби шкіри в дітей України: ретроспективне дослідження за останні 24 роки. Медичні перспективи. 2021. XXVI (3). 188–196. doi: 10.26641/2307-0404.2021.3.242319.
3. Kim D.H., Li K., Seo S.J., Jo S.J., Yim H.W. et al. Quality of life and disease severity are correlated in patients with atopic dermatitis. *J. Korean Med. Sci.* 2012. 27. 1327–1332.
4. Chernyshov P.V., Kaliuzhna L.D., Reznikova A.A., Basra M.K. Comparison of the impairment of family quality of life assessed by disease-specific and dermatology-specific instruments in children with atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015 Jun. 29(6). 1221–4. doi: 10.1111/jdv.12600.
5. Gochner H., Valdes-Rodriguez R., Cardwell L., Anolik R.B. The Psychosocial Impact of Atopic Dermatitis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. 1027. 57–69. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_6.
6. Jang H.J., Hwang S., Ahn Y., Lim D.H., Sohn M., Kim J.H. Family quality of life among families of children with atopic dermatitis. *Asia Pac. Allergy.* 2016 Oct. 6(4). 213–219. doi: 10.5415/apallergy.2016.6.4.213.
7. Cheng C.M., Hsu J.W., Huang K.L., Bai Y.M., Su T.P. et al. Risk of developing major depressive disorder and anxiety disorders among adolescents and adults with atopic dermatitis: a nationwide longitudinal study. *J. Affect. Disord.* 2015. 178. 60–65.
8. Мозирська О.В. Клінічний досвід застосування дитячого опитувальника дерматологічного індексу якості життя (CDLQI) у дітей з atopічним дерматитом. *Здоров'я дитини.* 2022. 17(7). doi: 10.22141/2224-0551.17.7.2022.1538.
9. Choi J.E., Lee K.S., Park J.A., Hong S.J., Chang H.Y. et al. Relationship between parenting and mental health of mothers and behavioral problem of 24-month-old infant with atopic dermatitis. *Korean J. Woman Psychol.* 2015. 20. 1–23.
10. Mitchell A.E., Fraser J.A., Ramsbotham J., Morawska A., Yates P. Childhood atopic dermatitis: a cross-sectional study of relationships between child and parent factors, atopic dermatitis management, and disease severity. *Int. J. Nurs. Stud.* 2015. 52. 216–228.
11. Olsen J.R., Gallacher J., Finlay A.Y., Piguat V., Francis N.A. Quality of life impact of childhood skin conditions measured using the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): a meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 2016. 174. 853–861.
12. Basra M.K., Sue-Ho R., Finlay A.Y. The Family Dermatology Life Quality Index: measuring the secondary impact of skin disease. *Br. J. Dermatol.* 2007 Mar. 156(3). 528–38. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07617.x.
13. Chamlin S.L., Frieden I.J., Williams M.L., Chren M.M. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics.* 2004. 114. 607e11.
14. Drucker A.M., Wang A.R., Li W.Q. et al. The burden of atopic dermatitis: summary of a report for the National Eczema Association. *J. Invest. Dermatol.* 2017. 137(1). 26–30. doi: 10.1016/j.jid.2016.07.012.
15. Moore K., David T.J., Murray C.S., Child F., Arkwright P.D. Effect of childhood eczema and asthma on parental sleep and well-being: a prospective comparative study. *Br. J. Dermatol.* 2006. 154. 514e8.
16. Campos A.L.B., Araújo F.M., Santos M.A.L.D., Santos A.A.S.D., Pires C.A.A. Impact of atopic dermatitis on the quality of life of pediatric patients and their guardians. *Rev. Paul. Pediatr.* 2017 Jan-Mar. 35(1). 5–10. doi: 10.1590/1984-0462/2017/35/1/00006.
17. Çömlek F.Ö., Toprak A., Nursoy M.A. Assessment of dermatological quality of life in patients with childhood atopic dermatitis and their families. *Turk. Pediatr. Ars.* 2020 Sep 23. 55(3). 270–276. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.63549.
18. Gieler U., Schoof S., Gieler T., Sibylle S., Schut C., Kupfer J. Atopic eczema and stress among single parents and families: an empirical study of 96 mothers. *Acta Derm. Venereol.* 2017. 97(1). 42–6. doi: 10.2340/00015555-2457.
19. Ražnatović Đurović M., Janković J., Čirković A., Sojević Timotijević Z., Rašić J. et al. Impact of atopic dermatitis on the quality of life of children and their families. *Ital. J. Dermatol. Venerol.* 2021 Feb. 156(1). 29–35. doi: 10.23736/S2784-8671.19.06447-2.
20. Djurović M.R., Janković J., Čirković A., Spirić V.T., Maksimović N. et al. Quality of life in infants with atopic dermatitis and their families. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2020 Feb. 37(1). 66–72. doi: 10.5114/ada.2020.93385.
21. Marciniak J., Reich A., Szepietowski J.C. Quality of Life of Parents of Children with Atopic Dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* 2017 Jun 9. 97(6). 711–714. doi: 10.2340/00015555-2633.
22. Siafaka V., Zioga A., Evenoglou T., Mavridis D., Tsabouri S. Illness perceptions and quality of life in families with child with atopic dermatitis. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2020 Nov-Dec. 48(6). 603–611. doi: 10.1016/j.aller.2020.03.003.

Received 02.01.2023

Revised 10.01.2023

Accepted 16.01.2023 ■

Information about author

Mozyska Olena, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University; e-mail: elenmoz85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

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

Sources of funding. The study was financed at the expense of the state budget of the scientific-research work of the Department of Pediatrics 2 of the Bogomolets National Medical University. State registration code 0120U100804.

Acknowledgments. The author expresses her gratitude to the patients and their parents.

Мозирська О.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Вивчення впливу atopічного дерматиту в дітей на якість життя сімей

Резюме. Актуальність. Атопічний дерматит — це хронічне рецидивуюче захворювання шкіри. Хоча атопічний дерматит зустрічається переважно в дітей, він сильно впливає на життя всієї родини. **Мета:** оцінити якість життя сім'ї дітей з атопічним дерматитом та вивчити кореляцію між тяжкістю атопічного дерматиту та якістю життя членів сім'ї за опитувальником Family Dermatology Life Quality Index (FDLQI). **Матеріали та методи.** У дослідження були включені 104 пацієнти з атопічним дерматитом віком від 6 місяців до 17 років (медіана 6 [3; 9] років) з алергологічного відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні № 2. Клінічні показники включали вік, стать, тривалість захворювання та тяжкість атопічного дерматиту. Останню оцінювали за індексом SCORAD. Для кореляційного аналізу показників FDLQI та SCORAD використовували індекс рангової кореляції Спірмена. $P < 0,05$ вважалось статистично значущим. **Результати.** За допомогою опитувальника FDLQI оцінено якість життя сімей 104 пацієнтів з атопічним дерматитом. Четверо батьків (3,8 %) повідомили про відсутність впливу захворювання на якість життя сім'ї, 65 (62,5 %) — про незначний вплив, 34 (32,7 %) — помірний, батьки 1 пацієнта (1,0 %) вказали на дуже великий

ефект. Середня оцінка за опитувальником FDLQI становила $6,4 \pm 2,8$ бала. Спостерігалася кореляція між показником FDLQI та індексом тяжкості за SCORAD ($R_o = 0,714$, $p < 0,01$). У підгрупі дітей віком до 4 років виявлено сильний кореляційний зв'язок між параметрами FDLQI та SCORAD ($R_o = 0,789$, $p < 0,01$). Вік дітей та тривалість захворювання не були пов'язані з оцінкою якості життя ($R_o = -0,011$, $p > 0,05$ та $R_o = 0,076$, $p > 0,05$ відповідно). У підгрупі дітей віком 4–17 років також встановлено сильний позитивний кореляційний зв'язок показників FDLQI та SCORAD ($R_o = 0,714$, $p < 0,01$). Вік дітей та тривалість захворювання не були пов'язані з оцінкою якості життя ($R_o = -0,011$, $p > 0,05$ та $R_o = -0,027$, $p > 0,05$ відповідно), хоча в підгрупі дітей молодшого віку (4–7 років) відзначено тенденцію до більшого впливу хвороби на якість життя сім'ї. **Висновок.** У цьому дослідженні більшість батьків дітей з атопічним дерматитом повідомили про легкий або помірний вплив захворювання на якість їхнього життя. Показник FDLQI членів родини корелював із ступенем тяжкості атопічного дерматиту.

Ключові слова: атопічний дерматит; якість життя; анкета; діти

Нутритивне забезпечення дітей дошкільного віку з порушеннями психомоторного розвитку

Резюме. *Актуальність.* Діти з порушеннями психомоторного розвитку є вразливими до нутритивних дефіцитів, що призводить до суттєвого ускладнення їх реабілітації. **Мета дослідження:** виявлення нутритивних дефіцитів у дітей дошкільного віку з порушеннями психомоторного розвитку шляхом аналізу їхнього раціону харчування, встановлення наявності зв'язку між виявленими нутритивними дефіцитами, статтю дітей та психомоторними порушеннями з метою поліпшення ефективності реабілітації. **Матеріали та методи.** Проаналізовано раціон харчування 53 дітей дошкільного віку з порушеннями психомоторного розвитку за допомогою анкет «Харчова поведінка дитини» з подальшим їх аналізом ліцензованою комп'ютерною програмою Dietplan 7. Статистична обробка здійснювалася із використанням параметричного і кореляційного аналізу. **Результати дослідження.** Визначено порушення харчової поведінки дітей з психомоторними розладами у вигляді відмови споживати низку корисних продуктів харчування, віддаючи перевагу іншим, зокрема напівфабрикатам, фастфуду, копченим продуктам, багатим на сіль та цукор, спеції. Раціон більшості обстежених дітей був незбалансованим за вмістом основних нутрієнтів, вітамінів та мінералів — виявлено надлишок білків, жирів та калорій, численні поєднані вітамінно-мінеральні дефіцити. Встановлено наявність вірогідної кореляції між добовим споживанням нутрієнтів та неврологічною патологією, найбільш вираженою у підгрупах дітей із затримкою психомоторного розвитку. **Висновки.** У харчовому раціоні багатьох дітей із порушеннями психомоторного розвитку мали місце нездорові патерни харчування, притаманні західній дієті. У них виявлені численні дефіцити добового споживання основних нутрієнтів, у тому числі вітамінів та мінералів, що мало вірогідну кореляцію з неврологічними розладами. З метою поліпшення ефективності реабілітації дітей з порушеннями психомоторного розвитку доцільним є мультидисциплінарний підхід із залученням дієтолога для персоналізованої корекції харчування дитини.

Ключові слова: діти дошкільного віку; нутритивне забезпечення; розлади аутистичного спектра; затримка психомоторного розвитку; синдром дефіциту уваги з гіперактивністю

Вступ

Здоров'я дітей є комплексною ознакою загально-го благополуччя суспільства. Дані сучасних досліджень свідчать про тенденцію до зниження показників здоров'я дітей в Україні [1, 2]. Рациональне харчування має вирішальне значення для здоров'я, працездатності, опірності організму до впливу факторів довкілля, є необхідною умовою формування адекватної імунної відповіді, нормального стану здоров'я дітей на всіх вікових етапах їх розвитку й одним з основних факторів,

відповідальних за збереження здоров'я дитячого населення [3–6].

Неадекватне харчування, що включає як недостатнє і незбалансоване, так і надмірне, справляє значний вплив на всі аспекти розвитку дитячого організму [6–9, 10–21]. Періоди найшвидшого розвитку та диференціації структур головного мозку є часом найбільших потреб в основних класах нутрієнтів, які прямо та опосередковано впливають на функції організму [2, 22–34]. У дошкільному віці невідповідне потреbam організму харчування

призводить до сповільнення фізичного та нервово-психічного розвитку, виникнення труднощів із навчанням та порушень поведінки, проблем з концентрацією уваги, затримки формування соціальних навичок, низької академічної успішності, зумовлює підвищений ризик захворюваності [3, 4, 6, 8, 9, 35–42]. За даними досліджень, в Україні харчовий раціон дітей загалом незбалансований, містить надлишок калорій, білків та недостатню кількість мікроелементів і вітамінів [4].

Через знижене надходження вітамінів з продуктами харчування значно почастишали випадки виникнення гіповітамінозів із субклінічною картиною, які мають особливо несприятливий вплив на дітей із порушеннями психомоторного розвитку [31].

Згідно з даними літератури, діти з порушеннями психомоторного розвитку відрізняються особливою вразливістю до дефіцитів нутритивного забезпечення, що зумовлено особливостями їхньої харчової поведінки і призводить до суттєвого ускладнення їх реабілітації [32–34, 38, 39, 43]. Однією із таких нозологій є розлади аутистичного спектра (РАС) — група порушень розвитку нервової системи, що характеризуються загальними симптомами, пов'язаними з розладами соціальної взаємодії, комунікації та поведінки (стереотипність, обмеженість дій та інтересів) [43–46].

Останніми роками спостерігається збільшення кількості дітей з ознаками затримки психомовного розвитку (ЗПМР), що включає порушення мовлення, недостатність словникового запасу, труднощі розуміння звукової структури слова та неможливість її запам'ятовування, нерозуміння простих інструкцій, нестійкість уваги, труднощі з її концентрацією та фрагментарність сприйняття подразників, порушення зорової, слухової та слухомовної пам'яті, а також розлади словесно-логічного мислення [43, 47].

Ще однією патологією, що призводить до порушень психомоторного розвитку у дітей, є синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ), що проявляється нездатністю дитини утримувати увагу на дрібних деталях, частими помилками через неувважність та необережність, нездатністю дотримуватися інструкцій, відволіканням на сторонні подразники, забудькуватістю, балакучістю, ігноруванням соціальних обмежень [43, 48–50].

Широко застосовуваним через труднощі із об'єктивізацією та відсутність явних клінічних ознак ураження ЦНС є термін «мінімальна мозкова дисфункція» (ММД). До основних скарг батьків таких пацієнтів входять порушення поведінки, розгальмованість, підвищена збудливість, імпульсивність, знижений самоконтроль, агресивні прояви стосовно однолітків та батьків, порушення уваги, проблеми із її концентрацією, гіперактивність [43, 51].

Мета дослідження: виявлення нутритивних дефіцитів у дітей дошкільного віку з порушеннями психомоторного розвитку шляхом аналізу їхнього раціону харчування, встановлення наявності зв'язку між виявленими нутритивними дефіцитами, статтю дітей та психомоторними порушеннями з метою поліпшення ефективності реабілітації.

Матеріали та методи

У дослідження включені 53 дитини віком 3–7 років, пацієнти неврологічного відділення лікарні Святого Миколая м. Львова і вихованці навчально-розвивального Монтесорі-центру «Сонячний промінчик» з порушеннями психомоторного розвитку. Особливості харчової поведінки дітей оцінювалися за допомогою спеціально розробленої анкети «Харчова поведінка дитини». Добове споживання нутрієнтів визначалось на підставі вивчення триденного раціону харчування (два робочих та один вихідний день) із застосуванням ліцензованої комп'ютерної програми Dietplan 7, розробленої британською компанією Forestfield Software Limited (Horsham, UK) (користувальська угода від 30.07.2019). Отримані дані порівнювалися із нормативними значеннями, вказаними у Recommended Daily Allowances (Eurocomission directive 2008/100/EC), Dietary Guidelines for Americans (U.S. Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion), 2010, та наказі МОЗ України № 1073 «Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії» від 03.09.2017 [52–54]. Статистична обробка включала розрахунки із використанням параметричного і кореляційного аналізу. Кореляційний аналіз містив визначення коефіцієнта рангової кореляції Спірмена з визначенням сили і напрямку кореляції для виявлення зв'язку між нутритивними дефіцитами в раціоні дітей, їх статтю та неврологічними порушеннями. Для статистичної обробки використана комп'ютерна програма «Біостат». Дослідження було виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження було затверджено комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол № 1 засідання комісії від 21.01.2019 р.). На проведення дослідження було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження

Обстежувана група складалася із 53 дітей віком 3–7 років, з них 37 хлопчиків (69,8 %) та 16 дівчаток (30,2 %) із порушеннями психомоторного розвитку. З них із затримкою психомовного розвитку було 22 хлопчики (59,5 %) та 7 дівчаток (43,8 %), з розладами аутистичного спектра — 7 хлопчиків (18,9 %) та 4 дівчинки (25 %), з синдромом дефіциту уваги з гіперактивністю — 5 хлопчиків (13,5 %) та 4 дівчинки (25 %), з мінімальною мозковою дисфункцією — 3 хлопчики (8,1 %) та 1 дівчинка (6,3 %).

Середній вік хлопчиків обстежуваної групи становив $3,90 \pm 1,06$ року, дівчаток — $4,60 \pm 1,51$ року; середній вік хлопчиків із ЗПМР дорівнював $3,82 \pm 1,01$ року, дівчаток із ЗПМР — $4,57 \pm 1,50$ року; середній вік хлопчиків із РАС — $3,90 \pm 1,22$ року, дівчаток із РАС — $3,75 \pm 1,07$ року; середній вік хлопчиків зі СДУГ — $4,00 \pm 1,41$ року, дівчаток — $5,25 \pm 2,06$ року; середній вік хлопчиків з ММД — $3,70 \pm 1,16$ року, вік єдиної дівчинки з ММД становив 5 років.

За результатами аналізу анкети «Харчова поведінка дитини» встановлено, що у хлопчиків із ЗПМР харчування більшості з них (17 дітей — 77,3 %) батьки оцінювали як регулярне, 18,2 % дітей (4 дитини) — як нерегулярне. Оцінки якості харчування батьками розділилися порівну: батьки половини дітей (11 дітей) вважали його добрим, а інша половина — задовільним. У двох хлопчиків із ЗПМР (9,1 %) спостерігалися прояви пікацизму (поїдання неїстівних речей неорганічного походження: папір, крейда). Диспептичні прояви після вживання їжі (хлібобулочних виробів, молока та молочних продуктів, рису) виявлено у 4 хлопчиків із ЗПМР (18,2 %). Батьки 16 хлопчиків (72,7 %) вважали апетит своїх дітей добрим, 4 хлопчиків (18,2 %) — зниженим, 2 хлопчиків (9,1 %) — надмірним. Більшість хлопчиків із ЗПМР (10 дітей — 45,5 %) повноцінно харчувалися 4–5 разів на добу, майже така ж кількість дітей (9 хлопчиків — 40,9 %) — 3 рази на добу, 2 дитини (9,1 %) — 5 і більше разів на добу, 1 дитина (4,5 %) — 1 раз на добу. На думку майже всіх опитаних батьків хлопчиків із ЗПМР, їхні діти з'їдали достатній об'єм їжі (20 дітей — 90,9 %), лише у 2 дітей (9,1 %) батьки вважають об'єм їхнього харчування недостатнім.

Половина дітей із ЗПМР (11 хлопчиків — 50 %) вживали їжу самостійно, іншу половину доводилося змушувати. Більше ніж третина хлопчиків з цією нозологією ніколи не харчувалися поза домом (8 хлопчиків — 36,4 %). Половина хлопчиків із ЗПМР постійно відмовлялися вживати овочі (11 дітей — 50 %), 7 дітей (31,8 %) — фрукти, 6 хлопчиків (27,3 %) — рибу, 3 дитини (13,6 %) — м'ясо, 2 хлопчики — каші, молоко та молочні продукти (9,1 %), 1 дитина (4,5 %) — хліб та перші страви. Практично однаковими були частки дітей, які їли на ніч: рідко це робили 10 хлопчиків (45,5 %), часто — 9 дітей (40,9 %). Надмір солодощів вживали 5 хлопчиків із ЗПМР (22,7 %). Майже половина хлопчиків із ЗПМР, за даними анкетування, рідко вживали овочі (9 дітей — 40,9 %), 6 дітей (27,3 %) — фрукти і м'ясо, 8 хлопчиків (36,4 %) — рибу, 4 дитини (18,2 %) — рідку їжу, молоко, молочні та кисломолочні продукти — 5 дітей (22,7 %). Одна дитина (4,5 %) не вживала ніколи фруктів, м'яса та риби, 2 дитини (9,1 %) — рідких страв. Третина хлопчиків із ЗПМР практично не отримували молочні та кисломолочні продукти. У харчовому раціоні 10 хлопчиків із ЗПМР (45,5 %) визначено надмірне споживання цукру, у 9 дітей (40,9 %) — солі, у 6 дітей (27,3 %) — спецій.

Практично всі хлопчики із ЗПМР переважно споживали варену їжу та каші, дещо менше ніж чверть дітей (22,7 %) — смажену, 4 хлопчики (18,2 %) — пюре. Один хлопчик перебував на безлактозній та безглютеновій дієті, другий — на низькокалорійній дієті. Батьки понад двох третин хлопчиків із ЗПМР були задоволені харчуванням дитини вдома (77,3 %).

Батьки хлопчиків із ЗПМР вважали недостатнім споживання їхніми дітьми овочів (59,1 %), риби (50 %), фруктів (36,4 %), м'яса (31,8 %), молочних та кисломолочних продуктів (31,8 %). Більше ніж дві третини хлопчиків (81,8 % — 18 дітей) вживали йогурти, 3 дитини (13,6 %) — полівітаміни, 4 дитини (18,2 %) — мі-

неральні комплекси та харчові добавки. Переважна більшість хлопчиків (16 дітей — 72,7 %) зазвичай споживали їжу, приготовану для всіх членів родини, тоді як близько третини (8 дітей — 36,4 %) — їжу, приготовану спеціально.

Абсолютна більшість дітей харчувалися переважно вдома (18 хлопчиків — 81,8 %), лише 4 дитини (18,2 %) — поза домом. Половина хлопчиків із ЗПМР інколи вживали продукти фастфуду та кетчуп (11 дітей — 50 %), близько третини (22,7 %) — інші соуси, близько половини хлопчиків (10 дітей — 45,5 %) — напівфабрикати, трохи менше дітей вживали копченості (9 дітей — 40,9 %).

Більше ніж дві третини хлопчиків із ЗПМР не завжди з'їдали всю запропоновану їжу (81,0 % — 18 дітей), лише 4 дитини (18,2 %) завжди це робили. Батьки 45,5 % хлопчиків із ЗПМР (10 дітей) вважали раціон харчування своєї дитини частково збалансованим, 22,7 % (5 дітей) — незбалансованим.

Батьки усіх хлопчиків із ММД оцінювали харчування своїх дітей як регулярне, за якістю — добре (1 дитина — 33,3 %) та задовільне (2 хлопчики — 66,7 %). Апетит усіх хлопчиків цієї підгрупи був добрий, діти споживали достатній об'єм їжі. Більшість хлопчиків їли самостійно (2 дитини — 66,7 %), 1 дитину (33,3 %) потрібно було примушувати їсти. Усі хлопчики з цією нозологією харчувалися поза домом 2–3 рази на тиждень. 66,7 % хлопчиків із ММД (2 дитини) відмовлялися їсти рибу та м'ясо, 1 дитина (33,3 %) — овочі, усі хлопчики із ММД відмовлялися споживати молоко. Двоє хлопчиків із ММД (66,7 %) споживали надмірну кількість солодощів, цукру. Діти з цією нозологією віддавали перевагу рідкій їжі. На думку батьків хлопчиків із ММД, 66,7 % дітей споживали мало м'яса, 33,3 % дітей — риби, молочних та кисломолочних продуктів. Усі хлопчики із ММД вживали йогурти з пробіотичними культурами, споживали їжу, приготовану для всіх членів родини.

Близько половини хлопчиків із РАС (3 дитини — 42,9 %) мали прояви пікацизму (їли крейду, попіл, дерево, пінопласт, землю), у такої ж кількості спостерігалися диспептичні явища після вживання їжі. Характер харчування своїх дітей абсолютна більшість батьків хлопчиків із РАС розцінила як регулярний (у 6 дітей — 85,7 %). Батьки близько половини хлопчиків із РАС (3 дитини — 42,9 %) оцінили якість харчування своїх дітей як добру, батьки приблизно третини дітей (2 дитини — 28,6 %) — як задовільну, такою ж була частка батьків, які оцінили її як незадовільну. Батьки більше ніж половини хлопчиків із РАС (4 дитини — 57,1 %) вважали апетит своїх дітей добрим, близько третини дітей (2 хлопчики — 28,6 %) — зниженим, батьки ще 1 хлопчика (14,3 %) — надмірним. Близько половини хлопчиків із РАС (42,9 %) повноцінно харчувалися 4–5 разів на день. На думку батьків, близько третини хлопчиків із РАС (2 дитини — 28,6 %) споживали недостатній об'єм їжі. Абсолютна більшість хлопчиків із РАС їли самостійно, але майже третину хлопчиків (2 дитини — 28,6 %) треба було примушувати їсти. Ніколи не харчувалися поза домом близько половини хлопчи-

ків із РАС (3 дитини — 42,9 %), стільки ж дітей робили це 2–3 рази на тиждень, 1 дитина (14,3 %) харчувалася поза домом щодня. Близько третини хлопчиків із РАС (2 дитини — 28,6 %) відмовлялися їсти молочні продукти, по 1 дитині (14,3 %) — відповідно овочі, фрукти, рибу, м'ясо, каші, макарони. Багато солодощів споживали більше ніж половина хлопчиків із РАС (4 дитини — 57,1 %), більшість хлопчиків часто їли на ніч (5 дітей — 71,4 %).

По 2 дітей із РАС рідко вживали овочі та фрукти (28,6 %), по 1 дитині (14,3 %) — м'ясо та рибу, така ж кількість хлопчиків (14,3 %) ніколи не вживали фруктів та овочів. Молоко, молочні та кисломолочні продукти вживала щодня абсолютна більшість хлопчиків із РАС (6 дітей — 85,7 %), рідко це робила лише 1 дитина (14,3 %). Цукор був важливою частиною раціону харчування усіх хлопчиків із РАС, така ж ситуація відзначалася із вмістом солі та спецій у харчуванні дітей.

Більше ніж половина хлопчиків із РАС (4 дитини — 57,1 %) переважно вживали варену їжу та каші, менше ніж половина (42,9 % — 3 дитини) — смажену їжу та пюре, 1 дитина (14,3 %) віддавала перевагу рідким стравам. Лише 1 дитина цієї підгрупи (14,3 %) дотримувалася безлактозної дієти. На думку батьків, більше ніж половина хлопчиків із РАС (4 дитини — 57,1 %) споживали недостатньо молочних та кисломолочних продуктів, трохи менше ніж половина дітей (3 дитини — 42,9 %) — фруктів та овочів, близько третини — риби, по 1 дитині (14,3 %) — відповідно каш та м'яса.

Понад половини хлопчиків із РАС (4 дитини — 57,1 %) їли їжу, приготовану для всіх членів родини, решта (42,9 % — 3 хлопчики) — їжу, приготовану спеціально для них. Переважна більшість хлопчиків із РАС (6 дітей — 85,7 %) вживали продукти фастфуду. Абсолютна більшість хлопчиків із РАС не завжди з'їдали всю запропоновану їжу (6 дітей — 85,7 %). Батьки понад половини хлопчиків із РАС (4 дитини — 57,1 %) вважали раціон своїх дітей частково збалансованим, батьки 2 дітей (28,6 %) — незбалансованим.

Характер харчування більшості хлопчиків зі СДУГ (4 хлопчики — 80 %) їхні батьки оцінили як регулярний та добрий, відзначивши хороший апетит у дітей. Усі хлопчики зі СДУГ, на думку батьків, споживали достатній об'єм їжі, проте більшість із них треба було примушувати їсти (3 дитини — 60 %), лише 2 хлопчики (40 %) їли самостійно. 40 % хлопчиків зі СДУГ (2 дитини) щодня харчувалися поза домом. Більше ніж третина хлопчиків (40 %) віддавали перевагу вживанню хліба, часто їли на ніч (3 дитини — 60 %), вживали багато солодощів (2 дитини — 40 %). Рідкі страви часто споживали всі хлопчики з цією нозологією. Абсолютна більшість (4 хлопчики — 80 %) щодня отримували молоко, молочні та кисломолочні продукти, тільки 1 дитина (20 %) отримувала їх рідко.

На думку батьків двох хлопчиків зі СДУГ (40 %), їхні діти мало споживали м'яса, риби, молока, молочних та кисломолочних продуктів, ще 1 дитина (20 %) їла недостатньо фруктів. Більше ніж половина хлопчиків зі СДУГ (60 % — 3 дитини) регулярно вживали йогурти, більше ніж третина (40 % — 2 хлопчики) — міне-

ральні комплекси, ще 1 дитина (20 %) — полівітаміни. 40 % дітей (2 хлопчики) вживали спеціально приготовану для них їжу, 60 % (3 дитини) — їжу, приготовану для всіх членів родини. Абсолютна більшість хлопчиків зі СДУГ переважно харчувалися вдома (4 дитини — 80 %), з'їдаючи всю запропоновану їжу.

Явища пікацизму (вживання крейди) спостерігалися майже у третини дівчаток із ЗПМР (2 дитини — 28,6 %). У більше ніж половини дівчаток (4 дитини — 57,1 %) відзначалися диспептичні прояви після вживання їжі (молока та молочних продуктів, фруктів, каш). Характер харчування усіх дівчаток із ЗПМР був регулярним, його якість батьки 3 дівчаток (42,9 %) розцінили як добру. Апетит у більшості дівчаток із ЗПМР (6 дітей — 85,7 %) був зниженим, 1 дитина (14,3 %) мала надмірний апетит. Близько третини дівчаток із ЗПМР (2 дитини — 28,6 %) повноцінно харчувалися 3 рази на добу, така ж кількість дітей (28,6 %) — 4–5 разів на добу. Переважну кількість дівчаток із ЗПМР (71,4 %) потрібно було примушувати до їжі, лише 2 дітей (28,6 %) їли самостійно. Близько половини дітей цієї підгрупи (3 дитини — 42,9 %) постійно відмовлялися їсти молоко та молочні продукти, ще майже третина (2 дівчинки — 28,6 %) — овочі. Переважна кількість дівчаток з цією нозологією (71,4 %) їли на ніч. Майже третина дітей цієї підгрупи недостатньо споживали фруктів і овочів, 14,3 % — м'яса та риби, молочних продуктів. На відміну від хлопчиків більшість дівчат з цією нозологією (85,7 %) рідко вживали цукор, сіль та спеції.

Усі дівчатка цієї підгрупи вживали варену їжу, більшість дітей (85,7 %) — рідкі страви та каші, 57,1 % — суфле, 28,6 % — пюре, 14,3 % — смажену їжу. По 1 дівчинці (14,3 %) дотримувалися відповідно безлактозної та гіпоалергенної дієт. На думку батьків більшості дівчаток (6 дітей — 85,7 %), діти споживали недостатньо овочів (5 дітей — 71,4 %), фруктів (3 дівчинки — 42,9 %), молочних та кисломолочних продуктів, по 1 дівчинці (14,3 %) — м'яса та риби. Дві третини дівчаток із ЗПМР (71,4 %) споживали додатково мінеральні комплекси, більше ніж половина дітей (57,1 %) — полівітаміни, близько половини (42,9 %) — йогурти та харчові добавки, 42,9 % дівчаток із ЗПМР харчувалися спеціально приготованою для них їжею. Абсолютна більшість дівчаток із ЗПМР (6 дівчаток — 85,7 %) переважно харчувалися вдома. Близько третини батьків дівчат (28,6 %) вважали їх раціон незбалансованим.

Прояви пікацизму спостерігалися у більшості дівчаток із РАС (3 дитини — 75 %) (споживання пластиліну, крейди, олівців, фломастерів, землі), диспептичні прояви після їжі (хлібобулочні вироби) відзначалися в 1 дівчинки (25 %). Харчування всіх дівчат підгрупи було регулярним та задовільним, половина дівчаток із РАС мали знижений апетит. 75 % дівчаток із РАС потрібно було примушувати до їжі.

Більшість дівчаток із РАС (3 дитини — 75 %) відмовлялися їсти овочі, половина дітей цієї підгрупи — хліб, молоко та молочні продукти, ще одна дівчинка (25 %) — рибу. Усі дівчатка із РАС здебільшого вживали варену їжу, каші та рідкі страви. Тільки 1 дівчинка із РАС (25 %) дотримувалася безглютенної та безказеї-

нової дієти. Батьки більшості дівчаток (75 %) вважали, що їхні діти отримують недостатньо овочів, фруктів, м'яса та риби, 50 % — молочних та кисломолочних продуктів. Половина дівчаток із РАС додатково вживали йогурти, 25 % — полівітаміни та харчові добавки. Половина дівчаток харчувалися спеціально приготованою їжею, періодично їли продукти фастфуду, кетчупи та копченості. Усі дівчатка із РАС не завжди з'їдали всю запропоновану їжу. Збалансованим вважали харчування батьки лише половини дівчаток із РАС.

У 1 дівчинки зі СДУГ (25 %) виявлялися ознаки пікацизму (їла пісок, крейду) та диспептичні явища після вживання їжі (шоколад, хліб, солодоші). Батьки 3 дівчаток зі СДУГ (75 %) оцінили характер їх харчування як нерегулярний, відмічали істотне зниження апетиту. Більшість дівчаток із цієї нозологією (75 % — 3 дитини) їли самостійно, одну дівчинку потрібно було примушувати до їжі (25 %). Половина дітей з даною нозологією харчувалися поза домом 2–3 рази на тиждень, 1 дівчинка (25 %) — щодня. По 1 дівчинці зі СДУГ (25 %) відмовлялися споживати овочі, фрукти, рибу, м'ясо, молоко та молочні продукти. Половина дівчат зі СДУГ їли на ніч, вживали надмір солодошів.

Три чверті дівчаток (75 %) з цієї нозологією переважно вживали варену їжу та каші, 25 % здебільшого їли пюре та рідкі страви. Усі дівчатка зі СДУГ не дотримувалися жодної дієти. Батьків більшості дівчаток (75 %) не задовольняв характер їхнього харчування вдома та поза ним, вони відмічали недостатнє споживання овочів, молочних та кисломолочних продуктів, фруктів, м'яса та риби. Усі дівчатка зі СДУГ отримували йогурти, 1 дівчинка (25 %) — полівітаміни. Одна дівчинка зі СДУГ (25 %) харчувалась їжею, приготованою спеціально для неї. Три чверті дівчаток з цієї нозологією зазвичай харчувалися вдома, проте не завжди з'їдали всю запропоновану їжу.

Аналізуючи показники триденного нутритивного забезпечення за допомогою програми Dietplan 7, ми визначили, що у всіх хлопчиків із ЗПМР відзначається надлишок цукру у добовому харчуванні, у 81,8 % — надлишок жирів, у 54,5 % — білка та енергетичного забезпечення, у 45,5 % — вуглеводів. У 86,4 % хлопчиків із ЗПМР відзначався добовий дефіцит харчових волокон, у 81,8 % — рідини, у 54,5 % — дефіцит вуглеводів, у 45,5 % — дефіцит енергії, у 31,82 % — насичених жирних кислот (НЖК), у 31,8 % — дефіцит мононенасичених жирних кислот (МНЖК), у 18,2 % — дефіцит жирів, у 4,5 % — дефіцит поліненасичених жирних кислот (ПНЖК).

Серед усіх хлопчиків із ЗПМР у харчуванні спостерігається дефіцит селену, у 95,5 % — магнію, у 90,9 % — цинку, у 90,9 % — йоду, у 86,4 % — заліза, у 72,7 % — кальцію, у 50 % — калію, у 40 % — міді, у 22,7 % — мангану, у 13,6 % — фосфору, у 4,5 % — натрію. Нами виявлено дефіцит вітаміну D у добовому харчуванні всіх хлопчиків із ЗПМР, у 95,5 % — вітаміну E, у 90,9 % — вітаміну A, у 90 % — біотину, у 86,4 % — пантотенової кислоти та фолатів, у 81,8 % — вітаміну PP, у 77,3 % — вітаміну C, у 72,7 % — вітаміну B₆, у 63,6 % — вітаміну B₂, у 36,4 % — вітаміну B₁, у 27,3 % — вітаміну B₁₂.

У добовому раціоні 85,7 % хлопчиків із РАС виявлено дефіцит харчових волокон, у 71,4 % — рідини, вуглеводів та МНЖК, у 57,1 % — енергетичного забезпечення, у 42,9 % — білків, у 28,6 % — жирів та НЖК. Водночас у добовому харчуванні усіх хлопчиків із РАС визначався надлишок цукру, в 71,4 % — жирів та НЖК, у 42,9 % — білків та калорій, в 28,6 % — вуглеводів.

У 85,7 % хлопчиків із РАС у добовому раціоні спостерігався дефіцит селену та магнію, у 71,4 % — заліза, міді та цинку, у 57,1 % — калію, кальцію та йоду, у 42,9 % — фосфору та мангану, у 28,6 % — натрію. У всіх хлопчиків із РАС виявлено дефіцит вітамінів D та E, у 85,7 % — вітамінів PP, B₆, C, фолатів та пантотенової кислоти, у 71,4 % — вітамінів A, B₁₂, біотину, у 57,1 % — вітамінів B₁ і B₂.

У добовому харчуванні 80 % хлопчиків зі СДУГ нами виявлено дефіцит рідини, у 40 % — харчових волокон, у 20 % — дефіцит білків, жирів, НЖК, МНЖК, ПНЖК та енергетичного забезпечення. Надлишок цукру та натрію спостерігався у добовому раціоні всіх хлопчиків зі СДУГ, у 80 % — білків, жирів, НЖК, надмірне енергетичне забезпечення, у 20 % — рідини.

У 60 % хлопчиків зі СДУГ верифіковано нестачу магнію, цинку, селену та йоду в добовому харчуванні, у 40 % — кальцію та заліза, у 20 % — калію, фосфору, міді та мангану. 80 % хлопчиків із цієї нозологією мали нестачу вітамінів A, C, D, 60 % — вітамінів B₆, PP, фолатів, пантотенової кислоти та біотину, 40 % — вітаміну E, 20 % — вітамінів B₁, B₂ та B₁₂.

У добовому харчуванні всіх хлопчиків з ММД спостерігався дефіцит харчових волокон, у 66,7 % — дефіцит білка, МНЖК та рідини, у 33,3 % — дефіцит жирів, вуглеводів, НЖК, енергетичного забезпечення. Водночас надлишок цукру відзначався у всіх хлопчиків з ММД, у 66,7 % — жирів, вуглеводів, НЖК та енергії, у 33,3 % — білків та рідини.

У всіх хлопчиків з ММД верифіковано підвищений вміст натрію у добовому раціоні. У цих дітей був визначений добовий дефіцит споживання магнію, цинку, селену та йоду, у 66,7 % — кальцію та заліза, у 33,3 % — хлору, калію, фосфору, мангану, міді.

Усі хлопчики із ММД мали дефіцит вітамінів A, D та біотину в добовому харчуванні, 66,7 % — вітамінів E, PP, B₆, B₁₂, C, фолатів, пантотенової кислоти, 33,3 % — вітамінів B₁ та B₂.

Добовому харчуванню всіх дівчаток із ЗПМР був притаманний дефіцит харчових волокон, 85,7 % — рідини, 71,4 % — жирів, вуглеводів та енергії, 57,1 % — МНЖК, 42,9 % — білка, 28,6 % — НЖК. У добовому раціоні всіх дівчаток із ЗПМР виявлено надлишок цукру, у 71,4 % — НЖК, у 57,1 % — білків, у 28,6 % — жирів, вуглеводів та енергетичного забезпечення, у 14,3 % — рідини.

Надлишок натрію виявлено у добовому раціоні 71,4 % дівчаток із ЗПМР. Водночас всіх дівчаток із ЗПМР встановлено наявність добового дефіциту споживання магнію, цинку, селену, у 85,7 % — заліза, йоду, у 57,1 % — кальцію, мангану, у 28,6 % — калію, фосфору, натрію, у 14,3 % — міді.

Дефіцит вітаміну Е та біотину визначено у добовому раціоні усіх дівчаток із ЗПМР, у 85,7 % — вітамінів А, D, фолатів, пантотенової кислоти, у 71,4 % — вітамінів С, РР та В₆, у 57,1 — вітаміну В₂, у 28,6 % — вітаміну В₁₂, у 14,3 % — вітаміну В₁.

У добовому харчуванні усіх дівчаток із РАС виявлено надлишок цукру, у 75 % — енергетичного забезпечення, у 50 % — жирів, у 25 % — білків, вуглеводів, НЖК. При цьому у добовому раціоні всіх дівчаток із РАС виявлено нестачу рідини, у 75 % — білків, вуглеводів, харчових волокон, НЖК, у 50 % — жирів, у 25 % — енергетичного забезпечення.

У добовому харчуванні всіх дівчаток з цією нозологією спостерігався дефіцит магнію, селену та цинку, у 75 % — кальцію, заліза, міді, мангану, йоду, у 50 % — натрію, у 25 % — калію, фосфору. Дефіцит вітаміну D визначався у добовому раціоні всіх дівчаток із цією нозологією, у 75 % — вітамінів Е, РР, В₆, С, пантотенової кислоти, у 50 % — вітаміну А, фолатів, біотину, у 25 % — вітамінів В₁, В₂, В₁₂.

У добовому харчуванні всіх дівчаток зі СДУГ виявлено нестачу білків, вуглеводів, енергетичного забезпечення, харчових волокон, у 75 % — жирів, рідини, МНЖК. На противагу цьому у добовому раціоні всіх дівчаток з цією нозологією спостерігався надлишок цукру, у 75 % — НЖК, у 50 % виявлено надлишок натрію. При цьому добовому харчуванню всіх дівчаток із цим неврологічним розладом був притаманний дефіцит калію, кальцію, магнію, заліза, міді, цинку, йоду, 75 % — селену, 50 % — натрію, фосфору, 25 % — мангану. У добовому раціоні всіх дівчаток зі СДУГ нами було виявлено дефіцит вітамінів А, D, Е, В₁, В₂, РР, В₆, С, фолатів, пантотенової кислоти, біотину, у 75 % — вітаміну В₁₂.

При визначенні наявності кореляційного зв'язку було встановлено, що прямий сильний вірогідний кореляційний зв'язок спостерігався між вмістом більшості досліджуваних нутрієнтів: білків, жирів, вуглеводів, харчових волокон, НЖК, МНЖК, ПНЖК, мінералів, вітамінів ($R = 0,9$) у раціоні хлопчиків обстеженої групи з порушеннями психомоторного розвитку та наявною у них неврологічною патологією ($p < 0,001$).

У дівчаток із порушеннями психомоторного розвитку пряма сильна вірогідна кореляція спостерігалася між виявленими у них неврологічними проблемами та вмістом у споживаних ними продуктах харчування практично всіх досліджуваних нутрієнтів ($R = 0,92-0,94$, $p < 0,001$).

Обговорення

Результати нашого дослідження підтверджують дані попередніх публікацій про незбалансованість раціону дітей в Україні [1, 2, 4]. Велика частина дітей з неврологічною патологією відмовлялася споживати певні продукти харчування, віддаючи перевагу іншим, що призводило до того, що батькам доводилося примушувати дітей споживати їх, а інколи змушувати до вживання їжі загалом, проявом чого може бути незбалансованість раціону дітей за основними нутрієнтами.

Харчовий раціон багатьох дітей являв собою типовий приклад так званої західної дієти з високим вмістом солі та цукру, а також спецій, продуктів фастфуду, напівфабрикатів, солодошів. Усе це призвело до погіршення якісного та кількісного складу їхнього раціону харчування, створюючи загрозу виникнення дефіцитних станів і пов'язаних із ними захворювань та порушень [24, 25].

На підтвердження даних інших дослідників, нами виявлено поєднаний дефіцит макро- і мікроелементів та вітамінів у їжі більшості обстежених дітей [4], що може посилювати наявні у дітей порушення нервово-м'язової провідності, розлади сну, проблеми із моторикою, концентрацією та утриманням уваги, подальшим засвоєнням нової інформації, підвищувати тривожність, неспокій, дратівливість, порушення поведінки, зростання соматичної захворюваності [9, 30–35, 39]. Стурбованість викликає значна частка дефіциту у споживаних дітьми харчових продуктах водо- та жиророзчинних вітамінів.

З огляду на вищенаведене можна припустити наявність труднощів із засвоєнням основних класів нутрієнтів, макро- та мікроелементів, вітамінів з травного тракту, у якому провідна роль, поруч із функціональним станом ферментних систем та холекалінамікою, належить кишкової мікробіоті [7, 41]. Нестача харчових волокон у їжі більшості дітей може призвести до порушення енергетичного забезпечення епітелію кишечника [22]. До того ж відомо про здатність великих концентрацій натрію порушувати склад кишкової мікробіоти [29]. Негативний вплив дефіциту фолатів на стан шлунково-кишкового тракту [41] також може бути однією із причин зменшеного засвоєння нутрієнтів із їжі, зумовлюючи потребу в додатковій саплементації нутрієнтами харчування дітей. Тому доцільним було б лабораторне визначення вмісту нутрієнтів у продуктах харчування та сироватці крові пацієнтів з метою верифікації даних щодо їх вмісту в обстежених дітей.

З огляду на отримані результати важливим є періодичне застосування у дітей нутритивних комплексів із відповідним потребам дитячого організму вмістом вітамінів, мікро- та макроелементів, а також пре- та пробіотиків на фоні контролю рівня нутрієнтів у сироватці крові та проведення нутритивних втручань з метою корекції харчового статусу дітей, особливо у перші роки життя дитини. Численні дослідження однозначно стверджують, що неадекватне потребам дитини харчування (як недостатнє і незбалансоване, так і надмірне) гальмує фізичний та нервово-психічний розвиток дітей, спричиняє проблеми із навчанням, зниження успішності у навчанні, порушення поведінки та концентрації уваги, затримку формування соціальних навичок, підвищує ризик захворюваності у дошкільному віці [3, 4, 6, 8]. На підтвердження цього нами встановлено наявність прямого сильного вірогідного кореляційного зв'язку між вмістом нутрієнтів у споживаній їжі та неврологічною патологією в дітей обох статей із порушеннями психомоторного розвитку.

Висновки

1. Харчовий раціон багатьох дітей із неврологічною патологією являв собою типовий приклад так званої західної дієти з нездоровими харчовими патернами.

2. У більшості обстежених дітей з неврологічною патологією визначена нутритивна незбалансованість харчового раціону, численні поєднані дефіцити вітамінно-мінерального забезпечення у триденному раціоні харчування.

3. У комплексній реабілітаційній терапії дітей з неврологічною патологією доцільним є проведення періодичного моніторингу нутритивного статусу із вчасним здійсненням нутритивних втручань та фортифікації продуктів харчування критично важливими для нормального нервово-психічного розвитку нутрієнтами.

4. З огляду на пряму сильну вірогідну кореляцію між вмістом нутрієнтів у раціоні та неврологічними розладами в дітей обох статей із порушеннями психомоторного розвитку це може поліпшити реабілітацію дітей з цією патологією.

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

Внесок авторів. Няньковський С.Л. — концепція і дизайн дослідження, редагування тексту статті; Пишник А.І. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Няньковський С.Л., Пасічник І.П. Оцінка нутритивного статусу школярів 1–11-х класів міста Львова. *Здоров'я ребенка*. 2016. № 6(74). С. 45–49. doi: 10.22141/2224-0551.6.74.2016.82130.
2. Childs C.E., Calder P.C., Miles E.A. Diet and immune function. *Nutrients*. 2019. № 11(8). P. 1933. doi: 10.3390/nu11081933. PMID: PMC6723551. PMID: 31426423.
3. *Nutrition and the developing brain*. 1st ed. Hall Moran V., Lowe N.M., eds. Boca Raton: CRC Press, 2016. 279 p.
4. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А. Проблемні питання харчування дітей раннього віку та шляхи їх вирішення. *Современная педиатрия*. 2016. № 3(75). С. 110–114. doi: 10.15574/SP.2016.75.110.
5. Wachs T.D., Georgieff M., Cusick S., McEwen B. Issues in the timing of integrated early interventions: contributions from nutrition, neuroscience and psychological research. *Ann. NY Acad. Sci.* 2014. № 1308 (1). P. 89–106. doi: 10.1111/nyas.12314. PMID: 24354763. PMID: PMC4075015.
6. De Onis M. *Child growth and development. Nutrition and health in a developing world*. 3rd ed. De Pee S., Taren D., Bloem M.W., eds. New York: Humana Press, Cham, 2017. 828 p.
7. Bhutta Z.A., Guerrant R.L., Nelson C.A. III. Neurodevelopment, nutrition, and inflammation: the evolving global child health landscape. *Pediatrics*. 2017. № 139 (Suppl. 1). S12–S22. doi: 10.1542/peds.2016-2828D.
8. Khanna D., Yalawar M., Saibaba P.V. et al. Oral nutritional supplementation improves growth in children at malnutrition risk and with picky eating behaviors. *Nutrients*. 2021. № 13. P. 3590. doi: 10.3390/nu13103590. PMID: PMC8538528. PMID: 34684591.
9. Nyaradi A., Li J., Hickling S., Foster J., Oddy W.H. The role of nutrition in children's neurocognitive development, from pregnancy through childhood. *Front Hum. Neurosci.* 2013. № 7. P. 97. doi: 10.3389/fnhum.2013.00097. PMID: PMC3607807. PMID: 23532379.
10. Blackstad M.M., Smith E.R., Etheredge A. et al. Nutritional, socioeconomic, and delivery characteristics are associated with neurodevelopment in Tanzanian children. *J. Pediatr.* 2019. № 207. P. 71–79.e8. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.10.066.
11. Kvashnina L.V., Ignatova T.B. Provision of preschool children with long-chain polyunsaturated fatty acids and correctability of their deficiency (a literature review and the results of the authors' researches). *Modern pediatrics*. 2018. № 2(90). P. 98–108. doi: 10.15574/SP.2018.90.98.
12. Wu G. Dietary protein intake and human health. *Food Funct.* 2016. № 7(3). 1251–1265. doi: 10.1039/c5fo01530h. PMID: 26797090.
13. Idris S.M. Protein energy malnutrition among children less than five years and the clinical management protocol at Mohammed El Ameen Hamid hospital for children — Sudan-2019. *EAS J. Humanit. Cult. Stud.* 2021. № 3(5). P. 206–215. doi: 10.36349/easjhc.2021.v03i05.006.
14. Gautam B.P.S., Gondwal M., Kishore N. *Biomedical applications of natural proteins. Springer briefs in biochemistry and molecular biology*. Kumar D., Kundapur R.R., eds. New Delhi: Springer, 2015. 148 p.
15. Joosten K., Embleton N., Yan W., Senterre T. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: energy. *Clin. Nutr.* 2018. № 37(6). P. 2309–2314. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.944. PMID: 30078715.
16. Lapillonne A., MisFidler N., Goulet O., Wu J., Koletzko B. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin. Nutr.* 2018. № 37(6 Pt B). P. 2324–2336. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.946. PMID: 30143306.
17. Schoeler M., Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2019. № 20 (4). P. 461–472. doi.org:10.1007/s11154-019-09512-0. PMID: 31707624. PMID: PMC6938793.
18. Grundy S.M. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc. Med.* 2016. № 26(4). P. 364–373. doi.org/10.1016/j.tcm.2015.10.004. PMID: 26654259.
19. Koletzko B., Demmelmair H., Socha P. Nutritional support of infants and children: supply and metabolism of lipids. *Baillieres Clin. Gastroenterol.* 1998. № 12(4). P. 671–696. doi: 10.1016/s0950-3528(98)90003-3. PMID: 10079902.
20. Goulet O.J., Cai W., Seo J.-M. Lipid emulsion use in pediatric patients requiring long-term parenteral nutrition. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2020. № 44 (Suppl. 1). S55–S67. doi: 10.1002/jpen.1762. PMID: 32049395.
21. Mesotten D., Joosten K., VanKempen A., Verbruggen S. ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. *Clin. Nutr.* 2018. № 37(6 Pt B). P. 2337–2343. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.947. PMID: 30037708.
22. Ludwig D.S., Hu F.B., Tappy L., Brand-Miller J. Dietary carbohydrates: role of quality and quantity in chronic disease. *BMJ*. 2018. № 361. P. k2340. doi: 10.1136/bmj.k2340. PMID: 29898880. PMID: PMC5996878.
23. Genovesi S., Giussani M., Orlando A., Orgiu F., Parati G. Salt and sugar: two enemies of healthy blood pressure in children. *Nutrients*. 2021. № 13(2). P. 697. doi: 10.3390/nu13020697. PMID: 33671538. PMID: PMC7927006.
24. Haapala E.A., Eloranta A.-M., Venäläinen T., Schwab U., Lindi V., Lakka T.A. Associations of diet quality with cognition in children — the physical activity and nutrition in children study. *Br. J. Nutr.* 2015. № 114(7). P. 1080–1087. doi: 10.1017/S0007114515001634. PMID: 26270999.
25. Cheah M.C.C., McCullough A.J., Goh G.B.B. *Bioactive food as dietary interventions for diabetes*. 2nd ed. Watson R.R., Preedy V.R., eds. Academic Press, 2019. 682 p.
26. Kapoor B., Kapoor D., Gautam S., Singh R., Bhardwaj S. Dietary polyunsaturated fatty acids (PUFAs): uses and potential health benefits.

Curr. Nutr. Rep. 2021. № 10(3). P. 232-242. doi: 10.1007/s13668-021-00363-3. PMID: 34255301.

27. Grillo A., Salvi L., Coruzzi P., Salvi P., Parati G. Sodium intake and hypertension. *Nutrients*. 2019. № 11(9). P. 1970. doi: 10.3390/nu11091970. PMID: 31438636. PMCID: PMC6770596.

28. Gowrishankar M., Blair B., Rieder M.J. Dietary intake of sodium by children: Why it matters. *Paediatr Child Health*. 2020. № 25(1). P. 47-53. doi: 10.1093/pch/pxz153. PMID: 32042243. PMCID: PMC7002818.

29. Müller D.N., Wick N., Haase S., Kleinewietfeld M., Linker R.A. Sodium in the microenvironment regulates immune responses and tissue homeostasis. *Nat. Rev. Immunol.* 2019. № 19(4). P. 243-254. doi: 10.1038/s41577-018-0113-4.

30. Дудар О.І. Гіперкаліємія у клінічній практиці. Індивідуалізація корекції гіперкаліємії: точка зору нефролога. Спеціалізований медичний портал Health-UA.com. URL: <https://health-ua.com/article/37150-gperkalmya-vklncnhj-praktitc-ndivdualizatcy-a-korektc-gperkalmya-tochka-zoru-ne> (дата звернення: 14.02.2022).

31. Mihatsch W., Fewtrell M., Goulet O., Molgaard C., Picaud J.-C., Senterre T. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric-parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. *Clin Nutr.* 2018. 37(6 Pt B). 2360-2365. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.950. PMID: 30097365.

32. Бережной В.В. Влияние витаминно-минерального обеспечения на рост и развитие детей. Современные способы коррекции витаминнодефицитов. Современная педиатрия. 2018. № 3(91). С. 133-137.

33. Dommellof M., Szitanyi P., Simchowitz V., Franz A., Mimouni F. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. *Clin. Nutr.* 2018. № 37 (6 Pt B). P. 2354-2359. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.949. PMID: 30078716.

34. Бережной В.В., Корнева В.В. Комплексные подходы в терапии дефицита железа, цинка, витаминов группы В у детей школьного возраста. Современная педиатрия. 2016. № 3(75). С. 45-53. doi: 10.15574/SP.2016.75.45.

35. Gashu D., Stoecker B.J., Bougma K., Adish A., Haki G.D., Marquis G.S. Stunting, selenium deficiency and anemia are associated with poor cognitive performance in preschool children from rural Ethiopia. *Nutr. J.* 2016. № 15. P. 38. doi: 10.1186/s12937-016-0155-z. PMID: 27067274. PMCID: PMC4828825.

36. Miller J.D., Workman C.S., Panchang S.V. et al. Water security and nutrition: current knowledge and research opportunities. *Adv. Nutr.* 2021. № 12(6). P. 2525-2539. doi: 10.1093/advances/nmab075. PMID: 34265039. PMCID: PMC8634318.

37. Turck D., Castenmiller J., De Henauw S. et al. Dietary reference values for chloride. *EFSA J.* 2019. № 17(9). P. e05779. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5779. PMCID: PMC7009052. PMID: 32626426.

38. Bronsky J., Campoy C., Braegger C. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. *Clin. Nutr.* 2018. № 37 (6Pt B). P. 2366-2378. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.951. PMID: 30100105.

39. Мочульська О.М., Боярчук О.Р., Кінаш М.І., Воронцова Т.О., Волянська Л.А. Ефекти вітамінів А, Е, D, порушення їх обміну та оцінка рівня вітамінної забезпеченості в дітей (огляд літератури). Сучасна педіатрія. 2021. № 2(114). С. 58-66. Doi: 10.15574/SP.2021.114.58.

40. Shalaby S.A., Handoka N.M., Amin R.E. Vitamin D deficiency is associated with urinary tract infection in children. *Arch. Med. Sci.* 2018. № 14(1). P. 115-121. doi: 10.5114/aoms.2016.63262. PMCID: PMC5778422. PMID: 29379541.

41. Горобець А.О. Вітаміни і мікроелементи як специфічні регулятори фізіологічних та метаболічних процесів в організмі дітей

та підлітків. Перинатологія і недіатрія. 2019. № 4(80). С. 75-92. Doi: 10.15574/PP.2019.80.75.

42. Patassini S., Begley P., Xu J. et al. Cerebral vitamin B5 (D-pantothenic acid) deficiency as a potential cause of metabolic perturbation and neurodegeneration in Huntington's disease. *Metabolites*. 2019. № 9(6). P. 113. doi: 10.3390/metabo9060113. PMID: 31212603. PMCID: PMC6630497.

43. Няньковський С.Л., Пишник А.І., Куксенко О.В., Грушка О.І. Стан макро- та мікроелементного забезпечення дітей дошкільного віку з порушеннями психомоторного розвитку. Огляд літератури та власні дослідження. Здоров'я дитини. 2021. № 16(7). С. 40-47. doi: 10.22141/2224-0551.16.7.2021.244581.

44. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Грабовенська І.О. Розлади аутистичного спектра як ранні порушення нейророзвитку в дітей. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. 2017. № 5(1). С. 71-78.

45. De Rubeis S., Vuxbaum J.D. Genetics and genomics of autism spectrum disorder: embracing complexity. *Hum. Mol. Genet.* 2015. № 24(R1). R. 24-31. doi: 10.1093/hmg/ddv273. PMID: 26188008. PMCID: PMC4675826.

46. Гальчин К.С. Особливості клінічних проявів атипового аутизму у дітей. Вісник морфології. 2015. Т. 21. № 1. С. 141-145.

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

48. Masi L., Gignac M. ADHD and comorbid disorders in childhood psychiatric problems, medical problems, learning disorders and developmental coordination disorder. *Clinical Psychiatry*. 2015. Vol. 1. № 1:5. P. 1-9. doi: 10.21767/2471-9854.100005.

49. Instanes J.T., Halmoy A., Engeland A., Haavik J., Furu K., Klungsoyr K. Attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring of mothers with inflammatory and immune system diseases. *Biol. Psychiatry*. 2017. № 81(5). P. 452-459. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.11.024. PMID: 26809250.

50. Маменко М.Е. Синдром дефіциту уваги та гіперактивності у дітей: сучасні погляди на етіологію, патогенез, підходи до корекції. Здоров'я ребенка. 2015. № 5(56). С. 7-13.

51. Танцур Л.М., Пилипець О.Ю., Третяков Д.В., Трембовецька О.В. Механізми формування, підходи до ранньої діагностики та корекції мінімальної мозкової дисфункції у дітей. Медичний форум. 2016. № 7(07). С. 177-181.

52. Recommended Daily Allowances (Eurocomission directive 2008/100/EC of 28 October 2008 amending Council Directive 90/496/EEC on nutrition labelling for foodstuffs as regards recommended daily allowances, energy conversion factors and definitions). URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:285:0009:0012:EN:PDF> (дата звернення: 15.09.2022).

53. Dietary Guidelines for Americans (US Department of Health and human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion), 2010. URL: <https://health.gov/our-work/nutrition-physical-activity/dietary-guidelines/previous-dietary-guidelines/2010> (дата звернення: 15.09.2022).

54. Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.10.2017 № 1073. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17#Text> (дата звернення: 14.09.2022).

Отримано/Received 05.01.2023

Рецензовано/Revised 15.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 16.01.2023 ■

Information about authors

Andriy Pushnyk, Assistant at the Department of Pediatrics № 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; +380 (93) 723 68 81; e-mail: apushnyk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7902-9639>

Serhiy Nyankovskyy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics № 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: niank@mail.lviv.ua; phone: +380 (32) 291 78 51; <https://orcid.org/0000-0002-0658-9253>

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. A.I. Pushnyk — collection and processing of materials, analysis of the obtained data, writing the text; S.L. Nyankovskyy — research concept and design, editing the text of the article.

A.I. Pushnyk, S.L. Nyankovskyy

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Nutrient support for preschool children with psychomotor disorders

Abstract. Background. Children with psychomotor disorders are vulnerable to nutrient deficiencies, which significantly complicate their rehabilitation. The purpose of our study was to identify the nutrient deficiencies in preschool children with psychomotor disorders by analyzing their diet, revealing the relationship between the detected nutrient deficiencies, the gender of the children and their psychomotor disorders in order to improve the effectiveness of rehabilitation. **Materials and methods.** The diet of 53 preschool children with psychomotor disorders was analyzed using the Child's Eating Behavior questionnaire, followed by analysis with the licensed computer program Dietplan7. Statistical processing was conducted using parametric and correlational analysis. **Results.** Different violations of eating behavior in children with psychomotor disorders were determined. They included, in particular, the refusal to consume a number of healthy foods, while preferring mainly semi-finished products, fast food, smoked products, rich in salt and sugar, spices. The diet of most examined children

was unbalanced in terms of the content of basic nutrients, vitamins and minerals: an excess of proteins, fats and calories, numerous combined vitamin and mineral deficiencies were detected. A reliable correlation was found between the daily consumption of nutrients and neurological pathology that was most significant in subgroups of children with mental retardation. **Conclusions.** In the food diet of many children with psychomotor disorders, there were unhealthy eating patterns typical of the Western diet. Numerous deficiencies in the daily consumption of basic nutrients, including vitamins and minerals, were found in them, which had a probable correlation with neurological disorders. To improve the effectiveness of the rehabilitation of children with psychomotor disorders, a multidisciplinary approach is advisable with the involvement of a nutritionist for personalized correction of the child's diet.

Keywords: preschool children; nutrient support; autism spectrum disorders; mental retardation; attention deficit hyperactivity disorder

Пшик та Едем

ефективна та безпечна комбінація
в лікуванні алергічного риніту у дітей!¹



**Для протокольного лікування
пацієнтів з алергічним ринітом¹**

- ✓ Високоєфективне очищення слизової оболонки носа від алергенів¹
- ✓ Зменшує час та контакт проникнення алергенів у нижні дихальні шляхи¹
- ✓ Знижує загальний рівень сенсibiliзації організму та значно покращує самопочуття дитини¹

**Антигістамінний засіб
для усунення симптомів алергії⁴**

- ✓ Ефективний контроль симптомів алергічного риніту протягом 24 годин¹
- ✓ Чинить виражену деконгестивну дію³
- ✓ Має додаткові протизапальні властивості⁴

1. Роль комплексного застосування назальної іригаційної та антигістамінної терапії в лікуванні алергічного риніту у дітей. Крючко Т.О., Ткаченко О.Я., Щербак В.В., Климко Д.О., Олійниченко М.О., Клишта В.В. Полтавський державний медичний університет, кафедра педіатрії №2, м. Полтава, Україна. 2. Інструкція для застосування спрею назального з морською водою «Пшик» 0,9% для дітей. 3. Decongestant efficacy of desloratadine in patients with seasonal allergic rhinitis, Bachert, 2001. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Едем сироп.

Реклама медичного виробу. Не є лікарським засобом. Перед застосуванням медичного виробу обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Сертифікат про відповідність вимогам технічного регламенту щодо медичних виробів, зареєстрований в реєстрі 06 вересня 2019 р. № UA.TR.001.017042-18. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. Тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua. УКР/ПРОМО/02/2023/МВ/ПШИК/ДМ/001

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Р.П. № ЦА/7746/01/01, від 12 вересня 2018 р. (наказ МОЗ України від 12 вересня 2018 р. № 1664). Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. Тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua УКР/ПРОМО/02/2023/ЕДЕ/ДМ/001



УДК 616.211-002-053.2-085

Крючко Т.О., Ткаченко О.Я., Щербак В.В., Климко Д.О., Олійніченко М.О., Клишта В.В.
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Роль комплексного застосування назальної іригаційної та антигістамінної терапії в лікуванні алергічного риніту в дітей

Резюме. Актуальність. Алергічний риніт є одним з найпоширеніших захворювань у дітей віком від 6 до 14 років. Призначення сучасних препаратів для лікування алергічного риніту передбачає безперервне тривале їх застосування, що базується на результатах рандомізованих контрольованих досліджень. Власне для того, щоб зменшити медикаментозне навантаження в даній категорії пацієнтів, рекомендується розширити можливість застосування засобів для назальної іригаційної терапії. **Мета дослідження:** вивчення ефективності проведення іригаційної терапії із застосуванням ізотонічного розчину з морською водою ПШИК у комбінації з пероральним застосуванням антигістамінного засобу 3-го покоління Едем у комплексному лікуванні сезонного алергічного риніту/ринокон'юнктивіту. **Матеріали та методи.** У дослідження було залучено 48 пацієнтів віком від 6 до 12 років із підтвердженим діагнозом: алергічний риніт/ринокон'юнктивіт сезонний, період загострення. Учасники дослідження були розподілені на дві групи: 28 дітей — основна група (I) і 20 дітей — група контролю (II). Ключова ціль дослідження полягала у вивченні ефективності комплексної терапії за допомогою ПШИК і Едем сиропу порівняно з групою дітей, яким не проводилась іригаційна терапія і застосовувалась антигістамінна терапія препаратом 2-го покоління лоратадин сироп. **Результати.** Аналізуючи отримані результати, слід зазначити, що всі діти завершили участь у дослідженні. Первинним критерієм ефективності проведеного лікування стала оцінка клінічних симптомів алергічного риніту/ринокон'юнктивіту за шкалою DSS. Для кожної групи початок терапевтичного ефекту визначався як час від початку лікування до моменту отримання статистично значимих змін, що зберігались до наступного візиту. Отримані результати демонструють позитивну динаміку практично в усіх інформаційних блоках опитувальника PRQLQ, окрім категорії «Інші симптоми», що, на нашу думку, пов'язано з неспецифічністю даних симптомів щодо алергічного риніту. **Висновки.** Отримані під час дослідження дані є надзвичайно важливими, адже вони наочно демонструють не лише ефективність, але й безпечність як застосування ізотонічного розчину з морською водою ПШИК для назальної іригаційної терапії, так і антигістамінної терапії препаратом Едем у комплексному лікуванні пацієнтів з алергічним ринітом.

Ключові слова: діти; алергічний риніт; ринокон'юнктивіт; ізотонічний розчин; іригаційна терапія

Вступ

Алергічний риніт (АР) є одним з найпоширеніших захворювань у дітей віком від 6 до 14 років, його частка становить від 2,2 до 45,5 % згідно з даними загально-світової статистики [1]. На жаль, частота цієї патології зростає синхронно із соціально-економічним розвитком, особливо в дитячій популяції. Неадекватне ведення пацієнтів з АР може призвести як до зниження якості життя,

так і до появи низки ускладнень, таких як отит, синусит та астма. Найчастіше алергічний риніт асоціюється із загрозою розвитку бронхіальної астми, і небезпідставно, адже близько 80 % пацієнтів з астмою мають симптоми АР [2].

Проте проблеми, які виникають через порушення носового дихання, більш багатогранні, адже ніс відіграє вирішальну роль у багатьох реакціях нашого організму у відповідь на дію зовнішніх агресорів (рис. 1).

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Крючко Тетяна Олександрівна, доктор медичних наук, професор, завідувача кафедрою педіатрії № 2, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 34, м. Полтава, 36011, Україна; тел./факс: (0532) 60-64-91; e-mail: drkryuchko@gmail.com

For correspondence: Tatyana Kruchko, MD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; phone/fax: (0532) 60-64-91; e-mail: drkryuchko@gmail.com

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

Запалення слизової носа суттєво зменшує мукоциліарний кліренс, активує системну імунну відповідь, спричиняє розвиток гіперреактивності дихальних шляхів. Звичайно, пилок рослин є одним з найпоширеніших агресорів, що провокує алергічну реакцію, але баластні компоненти повітря, що його забруднюють, також активують цілу низку імунокомпетентних клітин і посилюють спричинене пилом чи вірусом пошкодження епітелію носа. За таких умов у людей з atopічним генотипом і відповідними фенотиповими особливостями може рефлексорно відбуватися реалізація алергічного запалення в нижніх дихальних шляхах. Проте не варто забувати і про системний вплив дисбалансу слизової носа на організм в цілому, включно із серцево-судинними захворюваннями, патологією шлунково-кишкового тракту тощо. Саме тому адекватне ведення пацієнтів з АР дозволяє не лише взяти під контроль симптоми захворювання, але й запобігти виникненню низки коморбідних ускладнень, що суттєво знижують якість життя [4].

Незважаючи на глобальний підхід до лікування пацієнтів з алергопатологією, чималу кількість досліджень та інтенсивний розвиток сучасної фармацевтичної індустрії, у лікуванні АР залишаються три основні напрямки: перший полягає в симптоматичному застосуванні протиалергічних і додаткових неспецифічних засобів, другий — у призначенні протизапальних препаратів, а третій — у застосуванні алергенспецифічної імунотерапії. Тобто в будь-якому випадку АР потребує тривалого лікування, що в першу чергу викликає занепокоєння щодо безпеки використання ліків протягом тривалого часу. Не менш важливою залишається й економічна складова, яка стає вагомим тягарем як для пацієнта, так і для його сім'ї, спонукаючи до пошуку нових альтернативних підходів до лікування [5].

Саме такою і є головна теза висновку міжнародної групи експертів Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) у 2022 році [6]. Сучасні препарати для лікування алергічного риніту призначаються для безперервного прийому протягом тривалого часу, що базується

на даних рандомізованих контрольованих досліджень, які демонструють необхідність їх застосування щонайменше протягом 14 днів із прихильністю 70 % і вище. Відповідно до висновків робочої групи новий спосіб ведення пацієнтів полягає не в класичному безперервному лікуванні, а у використанні ліків за потреби залежно від симптомів АР.

Власне для того, щоб зменшити медикаментозне навантаження в даній категорії пацієнтів, рекомендується розширити можливість застосування засобів для назальної іригаційної терапії. Сьогодні напрацьований чималий досвід використання розчину на основі морської води ПШИК, адже він:

— покращує функцію миготливого епітелію і тим самим посилює резистентність слизової оболонки порожнини носа щодо проникнення бактерій і вірусів;

— сприяє активному очищенню слизової оболонки носа від інфікованого назального секрету, алергенів і пилу;

— допомагає в нормалізації рН назального секрету і сприяє розрідженню й виведенню слизу;

— зменшує набряк слизової оболонки носової порожнини;

— допомагає відновити прохідність і нормальне функціонування дихальних шляхів, знімає закладеність носа і відчуття тиску в носових пазухах.

Проводячи аналіз літературних джерел, ми з'ясували, що дане питання неодноразово активно обговорювалось і навіть є ціла низка рандомізованих досліджень, що демонструють обнадійливо-позитивні результати застосування ізотонічних розчинів у пацієнтів з АР різних вікових категорій, незважаючи на те, що вони досить відрізняються за дизайном, тривалістю, кількістю суб'єктів, різновидом сольових розчинів, способом їх застосування, а також параметрами, що оцінювалися.

Наприклад, Cingi та співавт. у 2010 році провели проспективне дослідження за участю 100 пацієнтів з АР. До і після 10-денного застосування сольового спрею з морською водою (2 розпилення на ніздрю з 4-годинними інтервалами) вони оцінювали чотири основні назальні

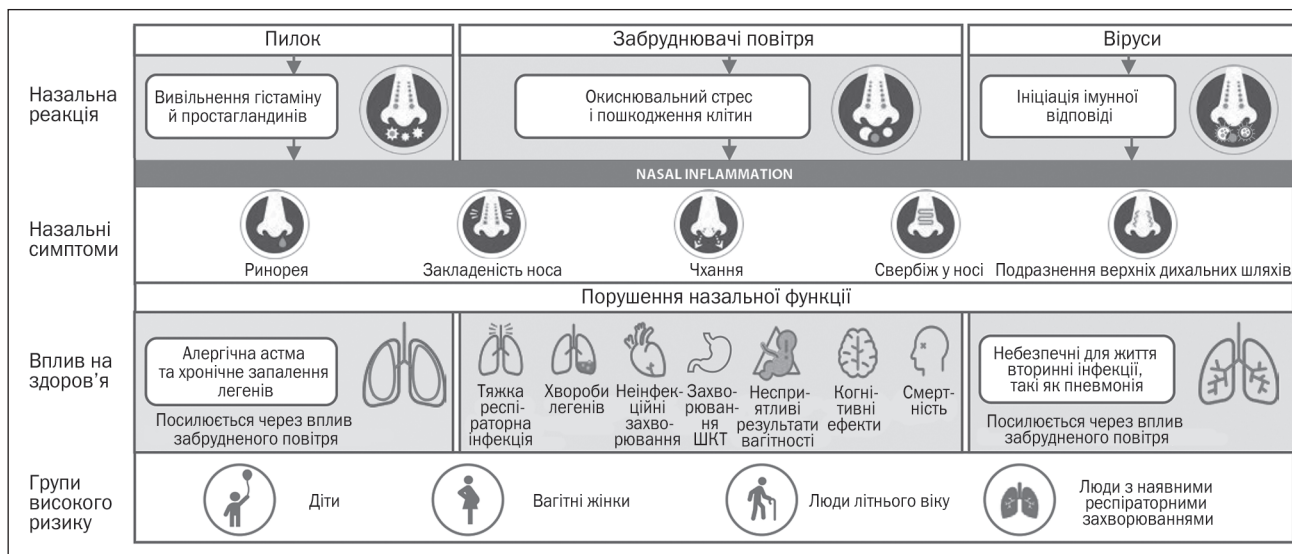


Рисунок 1. Роль слизової носа в реагуванні організму на фактори зовнішнього середовища [3]

симптоми за шкалою від 0 до 3 і встановили поліпшення оцінки симптомів на 31 %, при цьому мукоциліарний кліренс збільшився на 12 % [7]. У проспективному рандомізованому сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Cordray та співавт. порівнювали ефективність гіпертонічного спрею з морською водою, який використовувався 15 учасниками дослідження із сезонним АР протягом 1 тижня (2 розпилення на ніздрю тричі на день). Оцінка якості життя пацієнтів з ринокон'юнктивітом показала клінічне статистично значиме його поліпшення на 23 % ($p < 0,0001$) [8]. Garavello та співавт. у 2010 році у проспективному рандомізованому дослідженні оцінювали ефективність промивання носа у вагітних із сезонним АР шляхом зрошення носа гіпертонічним сольовим розчином тричі на тиждень протягом 6 тижнів. Контрольна група не отримувала місцевої терапії, і показник симптомів у них до кінця дослідження погіршився фактично на 6 % від передсезонного значення, а споживання антигістамінних препаратів зросло на 67 % [9]. Під час проспективного рандомізованого дослідження, результати якого опубліковані в 2009 році, Li та співавт. лікували дітей з АР віком 8–15 років протягом 12 тижнів: одна група отримувала лише назальну іригаційну терапію двічі на день, друга група одночасно застосовувала місцеві кортикостероїди, а третя — лише стероїди. Показник симптомів у 1-й групі знизився на 19 %, у 2-й групі — на 30 %, мукоциліарний кліренс зріс на 37 і 53 % у 1-й і 2-й групах відповідно [10].

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності проведення іригаційної терапії із застосуванням ізотонічного розчину з морською водою ПШИК у комбінації з пероральним застосуванням антигістамінного засобу 3-го покоління Едем у комплексному лікуванні сезонного алергічного риніту/ринокон'юнктивіту.

Матеріали та методи

Згідно з дизайном у дослідження було залучено 48 пацієнтів віком від 6 до 12 років із підтвердженням діагнозом: алергічний риніт/ринокон'юнктивіт сезонний, період загострення.

Критерії включення:

- письмова інформована згода, отримана від батьків/опікунів, на участь у дослідженні;
- клінічний анамнез з документально підтвердженим спектром сенсibilізації та наявними симптомами загострення сезонного алергічного риніту/ринокон'юнктивіту;
- показник риніту за шкалою DSS щонайменше 6 балів — або 5 балів з одним тяжким симптомом.

Критерії виключення:

- будь-який розлад з боку носа або глотки, який може перешкоджати оцінці безпеки або ефективності: носові поліпи, хірургічні втручання на придаткових пазухах носа або носових раковинах (хірургічне втручання на піднебінних або глоткових мигдаликах у минулому не було критерієм виключення);
- тяжке хронічне запалення ротової порожнини;
- бронхіальна астма;
- будь-які клінічно значимі хронічні, онкологічні чи автоімунні захворювання, які, на думку дослідника,

могли заважати оцінці ефективності лікування або безпеці пацієнта.

Учасники дослідження були розподілені на дві групи: 28 дітей — основна група (I) і 20 дітей — група контролю (II). У групі контролю як симптоматичну терапію всі діти отримували лоратадин сироп 1 мг/мл, за потреби — мометазону фуруат (назальний спрей, 50 мкг/доза) і олопатадин (очні краплі, 1 мг/мл) у віковій дозі. Основна група як іригаційну терапію застосовувала ПШИК (ізотонічний розчин з морською водою 0,9%) і Едем сироп 0,5 мг/мл у дозі 5 мл 1 раз на добу. Ізотонічний розчин застосовували як допоміжний засіб для очищення слизової оболонки носа від алергенів та інших факторів забруднення повітря по 2 впорскування в кожний носовий хід 3 рази на добу. Додаткові медикаменти призначались відповідно до симптомів, що виникали в пацієнтів: за наявності очних симптомів — олопатадин, якщо виникали тяжкі ринальні симптоми, що не знімались антигістамінними препаратами, діти отримували мометазону фуруат. Період лікування й одночасно спостереження тривав 14 днів. Під час першого скринінгового візиту (B1) оцінювались критерії включення й виключення, якість життя, отримувалась інформована згода й мазок на еозинофіли зі слизової носа. На 3-й (B2), 7-й (B3) і 14-й (B4) день лікування пацієнт повинен був з'явитися в дослідницький центр. Другий візит передбачав лише співбесіду з пацієнтом/батьками пацієнта з метою оцінки динаміки назальних симптомів, тому за бажанням обох сторін він проводився у вигляді телефонного дзвінка (B/T2).

Ключова мета дослідження полягала у вивченні ефективності комплексної терапії за допомогою препаратів ПШИК та Едем сироп порівняно з групою дітей, яким не проводилась іригаційна терапія та застосовувалась антигістамінна терапія препаратом 2-го покоління лоратадин сироп, на підставі аналізу трьох базових параметрів:

- аналіз симптомів риніту/ринокон'юнктивіту (шкала DSS) і необхідність використання додаткових ліків (шкала DMS) під час лікування;
- динаміка еозинофілів у мазку зі слизової оболонки носа;
- оцінка якості життя (опитувальник PRQLQ).

Додаткові вторинні цілі полягали в оцінці безпеки й переносимості іригаційної терапії.

Мазок на еозинофіли отримували за допомогою стерильного тампона з кожної носової порожнини, проводячи ним уздовж медіальної поверхні нижньої носової раковини 2–3 рази, і наносили на прозоре предметне скло. Зразок досліджували за допомогою світлової мікроскопії після забарвлення за Романовським — Гімзе.

З метою оцінки якості життя дітей з ринокон'юнктивітом ми використали стандартизований опитувальник (PRQLQ) для дітей віком від 6 до 12 років, який дозволяє оцінити фізичні, емоційні й соціальні проблеми, що найбільше турбують дану категорію пацієнтів (<https://www.qoltech.co.uk/prqlq.html>). PRQLQ містить 23 запитання, що стосуються п'яти категорій: назальні симптоми (1), очні симптоми (2), практичні

проблеми (3), обмеження активності (4) та інші симптоми (5). Діти згадують, як вони почувалися протягом попереднього тижня, і відповідають на кожне запитання за 7-бальною шкалою. Загальна оцінка PRQLQ є середнім значенням усіх 23 відповідей, а оцінки окремо кожної з п'яти категорій є середніми для критеріїв у цьому блоці [12]. Для того щоб анулювати суб'єктивну складову, опитування проводилось безпосередньо з дитиною без участі батьків, як і передбачає робота з опитувальником. Усі слова та фрази, що передбачені концепцією 7-бальної шкали відповідей у PRQLQ, цілком зрозумілі дітям і використовуються ними в щоденному лексиконі. Головний критерій, який аргументує адекватність сприйняття дитини, — це розуміння проміжку часу (один тиждень), адже поняття часу розвивається пізно, і саме з цієї причини PRQLQ не слід використовувати дітям до 6 років.

Результати та обговорення

Аналізуючи отримані результати, слід зазначити, що всі діти закінчили участь у дослідженні. З метою оцінки ефективності спочатку був зроблений аналіз динаміки. Первинним критерієм оцінки ефективності проведеного лікування стала оцінка клінічних симптомів алергічного риніту/ринокон'юнктивіту за шкалою DSS (табл. 1). Для кожної групи початок терапевтичного ефекту визначався як час від початку лікування до моменту отримання статистично значимих змін, які зберігались до наступного візиту. Важливо зауважити, що терапевтичний ефект спостерігався паралельно в пацієнтів обох груп з третього дня лікування, проте вірогідну різницю між групами ми отримали в кінці першого тижня лікування. Загальна щоденна інтенсив-

ність симптомів у пацієнтів, які проводили іригаційну терапію, значно знизилась ($p < 0,05$). Така тенденція прослідковувалась під час усього дослідження, і до кінця лікування різниця між групами була суттєвою, що чітко демонструє більш динамічний регрес клінічної симптоматики в дітей першої групи, які застосовували іригаційну терапію та Едем сироп.

Оцінюючи ефективність лікування, також важливо проаналізувати частоту застосування препаратів, передбачених дизайном дослідження (DMS), адже це ще один об'єктивний критерій, який дозволяє оцінити необхідність додаткового прийому медикаментів, у даному випадку — інтраназальних кортикостероїдів. Якщо враховувати, що всі пацієнти отримували антигістамінні препарати різних поколінь, то результати за шкалою DMS (табл. 1) наочно демонструють, що в дітей, яким проводили комплексну терапію, вірогідно рідше виникала необхідність прийому додаткової терапії ($17,29 \pm 2,40$) порівняно з групою контролю ($28,62 \pm 3,20$). Даний ефект цілком очікуваний, адже показники DMS і DSS чітко корелюють між собою, про що свідчить комплексна оцінка симптомів і частоти прийому ліків.

Враховуючи, що іригаційна терапія реалізує свій ефект перш за все місцево, ми поставили за мету також оцінити кількість еозинофілів у мазку зі слизової носа на початку і в кінці лікування. На сьогодні добре відомо, що чутливість мазка з носа на еозинофіли при діагностиці алергічного риніту є досить високою, вона варіює в різних дослідженнях від 51,3 до 74 % і за специфічністю сягає 88,5–90 % [13, 14]. Для інтерпретації еозинофілів в мазку з носа ми використали кількісну шкалу, що базується на загальноновизначених лаборатор-

Таблиця 1

Щоденна (загальна) оцінка симптомів (DSS) [11]		
Назальні симптоми (0–3 бали)	Свербіж у носі	0 — відсутні симптоми; 1 — легкі симптоми (ознака/симптом чітко присутні, але мінімально виражені й легко переносяться); 2 — помірні симптоми (явне усвідомлення ознаки/симптому, що турбує, але терпимо); 3 — серйозні симптоми (ознака/симптом, що важко терпіти, він створює перешкоди в повсякденній діяльності та/або сні)
	Чхання	
	Нежить	
	Закладений ніс	
Кон'юнктивальні симптоми (0–3 бали)	Свербіж очей/почервоніння	
	Сльозотеча	
3 (максимальна оцінка симптому) × 6 (симптомів) = 18 балів максимум		
Добова (загальна) кількість прийому ліків (DMS)		
	Пероральні та/або місцеві (в очі або ніс) неседативні антигістамінні препарати (АН)	1
	Інтраназальні кортикостероїди (INS) з/без АН	2
	Пероральні кортикостероїди з/без INS, з/без АН*	3
0–3 (максимальний бал 3)*		
Комплексна оцінка симптомів і ліків: CSMS = DSS (0–3) + DMS (0–3)		

Примітка: * — застосування пероральних кортикостероїдів не передбачалось дизайном дослідження, тому максимальний бал DMS міг бути лише 2.

них даних: 0–3 — негативний, 5–10 — слабо позитивний, 10–30 — помірно позитивний, > 30 — виражено позитивний результат (табл. 2).

Ці дані отримані на невеликій кількості суб'єктів, проте вони наочно демонструють, що в дітей, які отримували комплексну терапію, кількість еозинофілів у носовому слизі набагато менша порівняно з контрольною групою. На 14-й день лікування більше ніж у 80 % дітей основної групи еозинофіли в мазку практично не визначались на відміну від групи порівняння, де цей ж показник становив лише 50 %.

Оцінка клінічних симптомів АР нерозривно пов'язана з аналізом якості життя пацієнтів (табл. 3). Отримані результати демонструють позитивну динаміку практично в усіх інформаційних блоках опитувальника PRQLQ, окрім категорії «Інші симптоми», що, на нашу думку, пов'язано з неспецифічністю даних симптомів щодо алергічного риніту.

Важливо зауважити, що вірогідна різниця спостерігалась не лише між початком і кінцем лікування всередині кожної групи, ми отримали досить вагомні результати, що яскраво демонструють ефективність іригаційної терапії в контролі назальних симптомів ($1,78 \pm 0,08/2,08 \pm 0,06$) і зменшенні практичних проблем ($1,03 \pm 0,03/1,39 \pm 0,03$). Тобто навіть часткове зменшення контакту з алергеном поряд з поліпшен-

ням мукоциліарного кліренсу може як суттєво знизити гостроту клінічних проявів АР, так і покращити якість життя. Власне тому Європейська академія алергології та клінічної імунології (ЕААСІ) ще у 2013 році опублікувала рекомендації щодо лікування АР на основі доказів найвищого рівня, отриманих із систематичного огляду літератури. Вони підтримали використання декількох методів лікування, включно з назальною іригаційною терапією. ЕААСІ також дійшла висновку, що промивання носа фізіологічним розчином є ефективним допоміжним засобом щодо місцевих кортикостероїдів, що дозволяє зменшити частоту їх застосування [15].

На фармацевтичному ринку України наявна велика кількість різних сольових розчинів. Одним з них є розчини серії на основі морської води ПШИК. Перевагою даної серії є широка лінійка форм засобу: у вигляді гіпертонічного розчину — 2,1% (для дорослих і дітей від 2 років), фізіологічного — 0,9% (для дорослих і дітей різних вікових груп) і монодоза ПШИК Міні. Балонна форма препарату ПШИК використовується здебільшого для протокольного лікування дітей і дорослих із захворюваннями носа й додаткових пазух, у тому числі пацієнтів з алергічним ринітом. Дія даного назального спрею полягає у високоефективному очищенні слизової оболонки носа від алергенів, зменшенні проникнення алергенів у нижні дихальні шляхи, що

Таблиця 2. Динаміка клінічної симптоматики алергічного риніту за шкалою DSS

Групи	Курс лікування (дні)				DMS
	1	3	7	14	
I група (n = 28)	11,2 ± 1,9	7,2 ± 1,1*	4,3 ± 0,3*.*	2,9 ± 0,2*.*	17,29 ± 2,4 [#]
II група (n = 20)	12,4 ± 1,8	8,1 ± 1,0*	7,7 ± 0,6*	4,5 ± 0,4*	28,62 ± 3,2

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником даної групи на початку лікування; * — $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником другої (контрольної) групи.

Таблиця 3. Оцінка еозинофілів у мазку зі слизової носа

Групи	Період лікування	Еозинофіли в мазку з носа, n (%)			
		0–3	5–10	10–30	> 30
I група (n = 28)	1-й день	1 (3)	3 (11)	7 (25)	17 (61)
	14-й день	23 (82)	5 (14)	–	–
II група (n = 20)	1-й день	2 (10)	2 (10)	5 (25)	11 (55)
	14-й день	10 (50)	8 (40)	2 (10)	–

Таблиця 4. Аналіз якості життя дітей згідно з опитувальником PRQLQ за окремими категоріями

Групи	Дні лікування	Назальні симптоми	Очні симптоми	Практичні проблеми	Обмеження активності	Інші симптоми
I група (n = 28)	1-й день	2,65 ± 0,50	1,43 ± 0,10	1,77 ± 0,09	1,61 ± 0,07	1,62 ± 0,20
	7-й день	2,41 ± 0,60	1,37 ± 0,10	1,58 ± 0,10	1,48 ± 0,05	1,55 ± 0,20
	14-й день	1,78 ± 0,08*.*	0,66 ± 0,04*	1,03 ± 0,03*.*	0,91 ± 0,05*	1,41 ± 0,20
II група (n = 20)	1-й день	2,53 ± 0,60	1,88 ± 0,20	2,04 ± 0,10	1,73 ± 0,08	1,58 ± 0,40
	7-й день	2,32 ± 0,40	1,56 ± 0,20	1,97 ± 0,10	1,51 ± 0,06	1,46 ± 0,20
	14-й день	2,08 ± 0,06*	0,95 ± 0,03*	1,39 ± 0,03*	0,88 ± 0,04*	1,34 ± 0,20

Примітки: * — $p < 0,005$ порівняно з відповідним показником даної групи на початку лікування; * — $p < 0,005$ порівняно з відповідним показником другої (контрольної) групи.

знижує загальний рівень сенсibiliзації організму і значно поліпшує самопочуття дитини.

Поява в арсеналі нової форми ПШИК Міні у вигляді монодоза робить більш зручним використання засобу для дітей раннього віку, особливо немовлят, як з лікувальною, так і з профілактичною метою. Гігієна носа надзвичайно важлива для зволоження слизової оболонки носа дітей раннього віку, що є обов'язковою умовою збереження її захисних фізіологічних властивостей не лише в умовах підвищеної сухості повітря, але й для очищення від пилу та різних поллютантів, які містяться в навколишньому середовищі, зокрема в повітрі. На відміну від більшості балонних форм монодоза може бути рекомендована для безпечного застосування з перших днів життя дитини для розрідження секрету слизової оболонки носа, відновлення дихання, зменшення сухості слизової носа. А об'єм монодоза 2 мл є оптимальним і достатнім для застосування протягом цілого дня.

Едем (дезлоратадин), антигістамінний препарат 3-го покоління, є ефективним і безпечним лікарським засобом патогенетичної терапії АР, що сприяє достатньо надійному контролю за перебігом захворювання й значному поліпшенню якості життя пацієнтів. Оскільки він майже не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і не виявляє седативного ефекту, пацієнти не страждають від сонливості або зниження психомоторної активності. Фармакокінетичні властивості Едему дозволяють ефективно контролювати симптоми алергічного риніту протягом 24 годин.

Висновки

Отримані під час дослідження дані є надзвичайно важливими, адже вони наочно демонструють не лише ефективність, але й безпечність застосування як ізотонічного розчину з морською водою ПШИК як назальної іригаційної терапії, так і антигістамінної терапії препаратом Едем у комплексному лікуванні пацієнтів з алергічним ринітом. Беручи до уваги властивості цього ізотонічного розчину, його також можна застосовувати для покращення стану при гострих і хронічних запальних захворюваннях носоглотки, для догляду за носовою порожниною після хірургічних втручань, як допоміжний засіб для лікування аденоїдитів і просто як засіб для щоденного зволоження слизової оболонки носа.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Papadopoulos N., Bernstein J., Demoly P., Dykewicz M., Fokken W., Hellings P. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015. 70(5). 474-94.

2. Fagotti A., Lucentini L., Simoncelli F., La Porta G., Brustenga L., Bizzarri I. et al. HSP70 upregulation in nasal mucosa of symptomatic children with allergic rhinitis and potential risk of asthma development. *Sci Rep*. 2022 Aug 18. 12(1). 14104.

3. Santoro E., Kalita P., Novak P. The role of saline nasal spray sor-drops in nasal hygiene: a review of the evidence and clinical perspectives. *Rhinology Online*. 2021. Vol. 4. 1-16. <http://doi.org/10.4193/RHINOL/20.072>.

4. Chen J.-R., Jin L., Li X.-Y. The effectiveness of nasal saline irrigation (seawater) in treatment of allergic rhinitis in children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2014. 78(7). 1115-1118. PubMed: 24809770.

5. de Souza Campos Fernandes S., Ribeiro de Andrade C., da Cunha Ibiapina C. Application of Peak Nasal Inspiratory Flow reference values in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology*. 2014. 52(2). 133-136. PubMed: 24932624.

6. Bousquet J., Toumi M., Sousa-Pinto B., Anto J.M., Bedbrook A. The Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) Approach of Value-Added Medicines: As-Needed Treatment in Allergic Rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2022 Nov. 10(11). 2878-2888. doi:10.1016/j.jaip.2022.07.020. Epub 2022 Aug 4.

7. Cingi C., Unlu H.H., Songu M. et al. Sea water gel in allergic rhinitis: Entrapment effect and mucociliary clearance compared with saline. *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2010. 1. 13-18.

8. Cordray S., Harjo J.B., Miner L. Comparison of intranasal hypertonic dead sea saline spray and intranasal aqueous triamcinolone spray in seasonal allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J*. 2005. 7. 426-430.

9. Garavento W., Somigliana E., Acaia B. et al. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: A randomized study. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2010. 2. 137-141.

10. Li H., Sha Q., Zuo K. et al. Nasal saline irrigation facilitates control of allergic rhinitis by topical steroid in children. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec*. 2009. 1. 50-55.

11. Pfaar O., Demoly P., Gerthvan Wijk R., Bonini S., Bousquet J., Canonica G.W. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014. 69. 854-867 DOI:10.1111/all.12383.

12. Juniper E.F., Howland W.C., Roberts N.B., Thompson A.K., King D.R. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1998. 101. 163-170.

13. Nurkić J., Al Ahmad M., Arifhodžić N., Jusufović E. The Role of Target Organ Diagnostic Approach in Seasonal Allergic Rhinitis: Nasal Smear Eosinophils. *Mater. Sociomed*. 2016 Apr. 28(2). 125-128.

14. Bhandary R., Chitra R.S., Mahesh S.G., Devan P.P., Deepalakshmi, Pai V. A clinic-correlative observational study on nasal smear eosinophilia in allergic rhinitis vs. non-allergic rhinitis. *Int. J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg*. 2022. 8. 569-72.

15. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., Custovic A., Halken S., Hellings P.W. et al. Pediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013. 68(9). 1102-1116.

Отримано/Received 03.01.2023

Рецензовано/Revised 17.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 18.01.2023 ■

Information about authors

T.O. Kryuchko, MD, PhD, Professor, Chief of Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: drkryuchko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>
Olha Tkachenko, PhD, Associate Professor of Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: tkolga5@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9976-6430>
Viktoriia Shcherbak, assistant of Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: sherbakviktoriia@ukr.net. <https://orcid.org/0000-0002-9268-6454>
Dariia Klymko, assistant of Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: dklimko0307@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2981-5804>
Maryna Olinichenko, assistant of Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: marinaolijnichenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2198-6318>
Viktoriia Kyshta, student of higher education 29 group of medical faculty, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: Klystaviktoriia@gmail.com

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

T.O. Kryuchko, O.Ya. Tkachenko, V.V. Shcherbak, D.O. Klymko, M.O. Oliinichenko, V.V. Klyshtha
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

The role of a combined use of nasal irrigation and antihistamine therapy in the treatment of allergic rhinitis in children

Abstract. Background. Allergic rhinitis is one of the most common diseases among children aged 6 to 14. The use of modern drugs to treat allergic rhinitis is focused on their continuous long-term use based on randomized controlled trials. Therefore, it is recommended to expand the possibility of using nasal irrigation therapy to reduce the medication-related burden in this category of patients. The purpose of our work was to study the effectiveness of irrigation therapy using PSHYK, an isotonic solution with sea water, in combination with the oral administration of Edem syrup, the third-generation antihistamine, for the comprehensive treatment of seasonal allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis. **Materials and methods.** The study involved 48 patients aged 6 to 12 years with a confirmed diagnosis of seasonal allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis, exacerbation period. The study participants were divided into two groups: 28 children — the main group (I) and 20 children — the control group (II). The fundamental goal was to study the effectiveness of the comprehensive therapy using PSHYK and Edem syrup compared with a group of children who did not take irrigation therapy and who received antihistamine therapy with the

second-generation loratadine syrup. **Results.** Analyzing the obtained results, it should be noted that all children completed their participation in the study. Evaluation of clinical symptoms of allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis according to the DSS scale was the primary criterion of the treatment effectiveness. For each group, the onset of the therapeutic effect was determined by the time from the treatment start to the moment of obtaining statistically significant changes that persisted until the next visit. The obtained results demonstrate positive dynamics in almost all information blocks of the PRQLQ questionnaire, except for the “Other symptoms” category, which, in our opinion, is due to the non-specificity of these symptoms concerning allergic rhinitis. **Conclusions.** The data obtained during the study are essential because they demonstrate the effectiveness and safety of the use of PSHYK, an isotonic solution with sea water, as nasal irrigation therapy and antihistamine therapy with Edem in the comprehensive treatment of patients with allergic rhinitis.

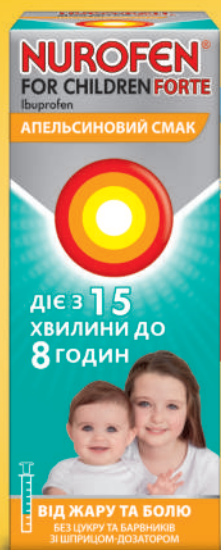
Keywords: children; allergic rhinitis; rhinoconjunctivitis; isotonic solution; irrigation therapy

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

НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ ФОРТЕ*

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

Не містить цукру, барвників
та натрію бензоату*



БЕРЕМО БІЛЬ НА СЕБЕ



МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

*НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ ФОРТЕ, суспензія оральна з апельсиновим смаком, 200 мг/5 мл, Р.П. №UA/8233/01/02, Наказ МОЗ від 04.07.2017 №760 із змінами. 1. Hay D. et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. BMJ. 2008; 337. 2. Rainsford K.D. Ibuprofen Pharmacology, Therapeutics and Side Effects. 2012. 3. В порівнянні з НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ, суспензія оральна з апельсиновим смаком, 100 мг/5 мл: Р.П. №UA/8233/01/01, Наказ МОЗ №846 від 25.07.2017 із змінами. У випадку виникнення небажаних реакцій звертайтеся за телефоном: 0 800 300 338 або електронною адресою: ConsumerHealth_UA@reckitt.com. Дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні. Вартість дзвінків із мобільних телефонів визначається згідно з тарифами мобільного оператора. Дата випуску: лютий 2023.



УДК 615.276:616.248-053.2

Борисова Т.П.

Черкаська медична академія, м. Черкаси, Україна

Принципи безпечного використання ібупрофену при лихоманці в дітей з бронхіальною астмою

Резюме. В огляді літератури наведені сучасні дані щодо використання ібупрофену при лихоманці в дітей з бронхіальною астмою. Показано, що ібупрофен є широко використовуваним нестероїдним протизапальним препаратом (НПЗП) для лікування лихоманки в дітей завдяки його високій ефективності й добрій переносимості. Подані механізми розвитку респіраторного захворювання, що загострюється при прийомі НПЗП. Наведене підтвердження низької поширеності ібупрофен-асоційованої астми в дітей. Проведений аналіз клінічних досліджень, що підтвердили безпеку використання ібупрофену в дітей, які страждають від бронхіальної астми. Наведені експериментальні й клінічні дані щодо захисного й терапевтичного ефекту ібупрофену при бронхіальній астмі. Ібупрофен має протизапальну дію, знижує пізню відповідь на специфічну бронхопробацію алергенами, пригнічує активність Т-хелперів 2-го типу, викликає бронходилатацію, покращує функції легень. Наведені протипоказання для використання ібупрофену при астмі в дітей. Встановлений захисний ефект інгібіторів інтерлейкінів у разі гіперчутливості до НПЗП. Отже, терапевтична користь ібупрофену як жарознижувального засобу переважає будь-який передбачуваний ризик гострого бронхоспазму в дітей з астмою. На сьогодні немає переконливих доказів причинно-наслідкового зв'язку між використанням ібупрофену й загостренням бронхіальної астми. Відповідно до наявних клінічних даних, рандомізованих контрольованих досліджень, систематичних оглядів і метааналізів літератури ібупрофен можна безпечно використовувати для досягнення жарознижувального ефекту в дітей з астмою, за винятком випадків, коли в особистому або сімейному анамнезі є гіперчутливість до НПЗП.

Ключові слова: лихоманка; бронхіальна астма; діти; ібупрофен

Лихоманка в дітей є найбільш частою причиною звернення до лікаря [1]. Згідно з міжнародними стандартами дітям з лихоманкою антипіретика не призначаються лише з метою зниження температури [1, 2]. Лихоманка має захисно-приспосувальний характер, тому доцільність призначення жарознижувальних лікарських препаратів у педіатрії в разі лихоманки визначається станом дитини — вони потрібні тоді, коли дитина виглядає хворобливо [1]. На сьогодні ібупрофен і парацетамол (ацетамінофен), згідно з останніми міжнародними настановами, є рекомендованими жарознижувальними засобами для використання в педіатрії [1, 2].

В огляді міжнародних клінічних рекомендацій з менеджменту лихоманки в дітей, опублікованому в 2021

році, зроблено висновок, що немає ніяких підстав для того, щоб парацетамол був єдиним жарознижувальним засобом або навіть засобом першого вибору в педіатрії при лихоманці, оскільки жоден систематичний огляд або рандомізоване контрольоване дослідження, які порівнюють його з ібупрофеном, не показали кращого ефекту або профілю безпеки [3]. У 15 з 30 рандомізованих контрольованих досліджень, які порівнювали парацетамол та ібупрофен, дійшли висновку, що ібупрофен перевершує за ефективністю парацетамол, у той час як інші дослідження не виявили суттєвої різниці ні в ефективності, ні в профілях безпеки препаратів [3]. За підсумками метааналізу 85 наукових досліджень зроблено висновок, що ібупрофен ефективніший, ніж парацетамол, у лікуванні лихоманки в дітей [4].

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Борисова Тамара Петрівна, доктор медичних наук, професор, кафедра фахових медичних і фармацевтичних дисциплін Черкаської медичної академії, вул. Хрещатик, 215, м. Черкаси, 18000, Україна; e-mail: toma.inform@gmail.com; тел. +380504225709

For correspondence: Tamara Borysova, Professor, Department of Professional Medical and Pharmaceutical Disciplines Cherkasy Medical Academy, Khreshchatyk st., 215, Cherkasy, 18000, Ukraine; e-mail: toma.inform@gmail.com; tel. +380504225709

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

Ібупрофен є найбільш широко використовуваним нестероїдним протизапальним препаратом (НПЗП) для лікування лихоманки в дітей завдяки його високій ефективності й добрій переносимості [5]. Відносна безпека ібупрофену в педіатрії підтверджена великомасштабними контрольованими дослідженнями [6]. Різні систематичні огляди й метааналізи літератури показали безпечність та ефективність використання ібупрофену в дітей [3, 7–10], особливо порівняно з іншими НПЗП [11, 12], а також у дітей раннього віку [13, 14].

Завдяки ефективності й безпеці ібупрофен використовується в педіатрії без рецепта лікаря. Крім того, слід підкреслити, що ібупрофен є єдиним НПЗП, схваленим для застосування в дітей віком від 3 місяців [5].

Для ібупрофену характерна швидка й повна абсорбція при пероральному прийомі (час досягнення максимальної концентрації у плазмі (T_{max}) — 1,4–2,9 год), сильне зв'язування з білками й короткий період напіввиведення з плазми (1,6–4,2 год) [6], що забезпечує швидке (через 15 хв після застосування) зниження температури тіла під час лихоманки, тривалий (до 8–12 год) жарознижувальний ефект [15]. У нещодавно опублікованому огляді рандомізованих сліпих контрольованих досліджень підтверджено, що ібупрофен має переваги перед ацетамінофеном у безрецептурних дозах щодо швидшого початку жарознижувальної дії та тривалості ефекту в дітей з лихоманкою [16].

Механізм дії ібупрофену пов'язаний з пригніченням синтезу простагландинів з арахідонової кислоти за рахунок блокування ферменту циклооксигенази (ЦОГ). Блокуючи активність ЦОГ, зменшуючи синтез прозапальних простагландинів, ібупрофен виявляє жарознижувальну, анагетичну й протизапальну дії [6].

Особливо складним завданням у педіатрії є правильний вибір жарознижувального препарату при лихоманці в дітей з бронхіальною астмою, тому що деякі пацієнти страждають від аспіринової астми, також відомої як респіраторне захворювання, що загострюється аспірином (Aspirin-exacerbated respiratory disease — AERD), і можуть мати перехресну чутливість до інших НПЗП. Тому пропонується також користуватися терміном «НПЗП-індуковане респіраторне захворювання» [17]. Основним патологічним механізмом AERD вважається механізм дії НПЗП. Прийом НПЗП призводить до блокади циклооксигеназного та переважання ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти. У результаті збільшується синтез прозапальних лейкотрієнів (ЛТ): ЛТС₄ і LTD₄ викликають спазм гладких м'язів, посилюють виділення слизу, призводять до підвищення проникності судин, ЛТВ₄ обумовлює виражений хемотаксис нейтрофілів, їх дегрануляцію та утворення активних форм кисню, ЛТЕ₄ сприяє тривалішій бронхоконстрикції. Отже, ЛТ, які є метаболітами арахідонової кислоти, сприяють розвитку набряку, запалення, бронхоспазму й загостренню астми [18–21].

Крім того, існує ще інший механізм розвитку AERD. Згідно з теорією вірусної інфекції, AERD може бути викликаний хронічною вірусною інфекцією, оскільки після початкового контакту з вірусом продукуються

цитотоксичні лімфоцити. Їх активність пригнічується простагландином E₂. Аспірин та інші НПЗП блокують вироблення даного простагландину і дозволяють цитотоксичним лімфоцитам атакувати й знищувати клітини дихальних шляхів, інфіковані вірусом. Під час цієї реакції вивільняються лізосомальні ферменти й медіатори, які можуть спровокувати напад астми [22].

Симптоми гіперчутливості до НПЗП можуть проявлятися у вигляді бронхіальної обструкції, задишки, закладеності носа або ринореї і частіше спостерігаються в пацієнтів, які мають хронічні захворювання дихальних шляхів (астму, риносинусит, назальні поліпи), шкірне захворювання, що посилюється або індукується НПЗП (пухирі та/або ангіоневротичний набряк, кропив'янка), анафілаксія [17].

Як парацетамол, так і НПЗП, такі як ібупрофен, можуть також призводити до загострення астми в дітей, проте ця асоціація не настільки чітко простежується, як у дорослих [7, 12]. Так, частота AERD становить, за різними даними, 5–10–25 % у пацієнтів з астмою з дебютом у дорослому віці, досягає піку приблизно на третьому десятилітті життя [9, 17]. Між тим AERD нечасто зустрічається серед дітей [23]. Лише в 5 % дітей з астмою в тесті з бронхопровокацією встановлена гіперчутливість до НПЗП [24]. У рандомізованому контрольованому подвійному сліпому дослідженні за участю 100 дітей (середній вік — 11 років) з астмою легкого й середнього ступеня тяжкості тільки два пацієнти відповідали критеріям астми, чутливої до ібупрофену, що призвело до поширеності 2 %. Висновком даного дослідження було підтвердження низької поширеності ібупрофен-асоційованої астми [25].

Прийом ібупрофену може викликати бронхоспазм і загострення астми в дітей [26, 27]. У літературі є опис поодиноких випадків загострення бронхіальної астми в дітей після використання ібупрофену [28, 29].

З метою визначення безпеки використання ібупрофену в дітей, які страждають від алергічних захворювань, особливо від бронхіальної астми, проведено декілька клінічних досліджень.

У подвійне сліпе дослідження в паралельних групах, у якому порівнювали ібупрофен (20 мг/кг/24 год) з парацетамолом (50 мг/кг/24 год), були включені діти з лихоманкою віком від 0,2 до 12 років [30]. Було доведено, що в жодної дитини, яка отримувала ібупрофен (включно з 32 дітьми, які хворі на астму або мали астму в анамнезі), не розвинулись симптоми астми або хрипи в легенях.

Безпечне використання ібупрофену як жарознижувального засобу в дітей з бронхіальною астмою було продемонстровано в рандомізованому подвійному сліпому порівняльному дослідженні [31]. Дітям з астмою для контролю лихоманки випадковим чином призначали або суспензію ацетамінофену (12 мг/кг одноразово), або суспензію ібупрофену (5 або 10 мг/кг одноразово). У дослідження були включені 1879 дітей із астмою віком від 6 місяців до 12 років. Критерії включення з дослідження — наявність в анамнезі загострення астми на фоні прийому НПЗП, підвищеної чутливості до парацетамолу, ібупрофену, аспірину або

будь-якого НПЗП у вигляді ангіоневротичного набряку, наявність назальних поліпів. Усі обстежені діти отримували лікування астми — β -агоніст, теофілін або інгаляційний стероїд за день до реєстрації в даному клінічному дослідженні. Авторами проведений аналіз частоти госпіталізації та амбулаторних звернень з приводу загострення астми протягом 4 тижнів після прийому ібупрофену або парацетамолу. Частота госпіталізації з приводу астми істотно не змінювалася залежно від призначення жарознижувальних засобів, хоча в групі ібупрофену даний показник був нижчим порівняно з групою ацетамінофену, але без статистичної значимості. Відносний ризик госпіталізацій для дітей, які отримували ібупрофен, становив 0,63 (95% довірчий інтервал: 0,25–1,6). Слід підкреслити, що ризик амбулаторного візиту з приводу загострення астми був значно нижчим у групі ібупрофену порівняно з дітьми, які отримували ацетамінофен. Відносний ризик амбулаторних звернень з приводу астми для дітей, які отримували ібупрофен, становив лише 0,56 (95% довірчий інтервал: 0,34–0,95). Основні висновки даного дослідження S.M. Lesko та співавт.: використання ібупрофену при лихоманці в дітей з астмою є відносно безпечним у разі відсутності у них підвищеної чутливості до НПЗП. Крім того, ібупрофен порівняно з ацетамінофеном має менші ризики загострення астми [31].

В огляді літератури R.E. Kauffman та співавт. знайшли мало доказів того, що використання ібупрофену збільшує захворюваність у дітей з астмою, і дійшли висновку, що хоча можливі пережесні реакції з аспірином і НПЗП-індукована астма, використання ібупрофену практично безпечне в таких дітей [19].

У декількох систематичних оглядах і метааналізах літератури показано, що використання ібупрофену є значною мірою безпечним у дітей, хворих на бронхіальну астму [7, 12, 13, 32, 33].

В огляді педіатричної літератури з 2000 до 2015 року M. de Martino із співавт. виявили 12 публікацій, присвячених використанню ібупрофену в дітей з астмою [5]. Автори дійшли висновку, що ібупрофен не слід призначати пацієнтам з алергією на НПЗП через можливий ризик пережесних реакцій гіперчутливості.

У дослідженні, метою якого було вивчення безпеки використання НПЗП дітьми в чотирьох європейських країнах (Німеччина, Великобританія, Нідерланди та Італія), проаналізовано різні європейські бази даних, що містять інформацію про фармакологічні призначення 7,7 млн дітей і підлітків, з яких 17,3 % приймали один із 45 НПЗП не менше від одного дня. Для ібупрофену (найбільш широко призначеного НПЗП) виявлений слабкий зв'язок між використанням препарату й загостренням астми [34].

Результати дослідження S.M. Lesko та співавт. [31] показали, що ібупрофен порівняно з ацетамінофеном має менші ризики загострення астми, тому в подальшому проведено декілька досліджень щодо однакової безпеки парацетамолу й ібупрофену в дітей із бронхіальною астмою. Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе паралельне дослідження «Ацетамінофен проти ібупрофену в дітей з астмою» (AVICA) було про-

ведено у 18 центрах США з березня 2013 р. по квітень 2015 р. [35]. У даному дослідженні взяли участь 300 дітей (віком від 12 до 59 місяців) з легкою персистуючою астмою, яким призначали ацетамінофен або ібупрофен для полегшення симптомів лихоманки або болю. Первинною кінцевою точкою була оцінка кількості загострень астми, що призвели до лікування системними глюкокортикоїдами. Діти в обох групах отримували стандартизовану базисну терапію контролю астми. Кількість загострень астми суттєво не відрізнялася між двома групами: у середньому 0,81 на учасника, який приймав ацетамінофен, і 0,87 на учасника, який приймав ібупрофен протягом 48 тижнів спостереження. У групі ацетамінофену в 49 % учасників було принаймні одне загострення астми й у 21 % було два загострення порівняно з 47 і 24 % відповідно в групі ібупрофену. Автори зробили висновок, що в дітей молодшого віку з легкою персистуючою астмою застосування ацетамінофену не було пов'язане з більш високою частотою загострень астми або гіршим контролем астми, ніж використання ібупрофену [35].

Однак після публікації результатів дослідження W.J. Sheehan та співавт. з'явилося кілька коментарів щодо недостатньої вірогідності отриманих висновків. Так, C.E. Uzoigwe та співавт. відмітили, що відсутність групи плацебо не дозволяє погодитися з висновками дослідження [36]. M. Wurth та співавт. [37] у своїх коментарях вказали, що дослідження W.J. Sheehan та співавт., яке показало, що ацетамінофен можна безпечно використовувати в маленьких дітей з легкою персистуючою астмою, має низку обмежень. Так, дане дослідження не розглядає різні фенотипи астми, які можуть бути в дітей дошкільного віку. Наприклад, ацетамінофен все ще може бути шкідливим для певних підгруп пацієнтів (наприклад, наявність короткочасних або постійних хрипів). Крім того, результати не можна застосовувати в дітей старшого віку або дітей з тяжкою астмою. Учасники також були одночасно включені в інше рандомізоване контрольоване дослідження, у якому ретельно відстежувалося використання препаратів, які контролюють астму, що потенційно могло змінити прихильність до лікування й результати дослідження.

Слід підкреслити, що в більшості обсерваційних досліджень, присвячених безпеці використання ацетамінофену й ібупрофену при лихоманці в дітей з астмою, не враховується належним чином той факт, що інфекції дихальних шляхів самі по собі можуть викликати бронхоспазм і загострення астми [25]. Так, встановлено, що введення в статистичний аналіз корекції на інфекції дихальних шляхів значно зменшувало зв'язок між використанням жарознижувальних засобів у немовлят і астмою в ранньому дитинстві [38].

Дані декількох статей свідчать про можливий захисний і терапевтичний ефект ібупрофену в дітей з астмою [12]. Протизапальна дія ібупрофену може знижувати захворюваність у дітей із бронхіальною астмою з огляду на запальний патогенез захворювання [27, 39]. Підтвердженням терапевтичної ефективності ібупрофену при wheezing у дітей було ретроспективне дослідження, у якому порівнювали вплив призначення ацетамінофе-

ну, ібупрофену порівняно з відсутністю призначення цих препаратів при першому епізоді бронхіоліту після звернення до лікаря щодо наступних епізодів wheezing у дітей грудного віку. Доведено, що діти, які приймали жарознижувальні препарати при першому епізоді бронхіоліту, згодом мають меншу частоту wheezing, ніж діти, яким їх не призначали. Важливо підкреслити, що менша кількість наступних епізодів wheezing протягом року констатована в дітей, які приймали ібупрофен або ібупрофен у поєднанні з ацетамінофеном порівняно з одним ацетамінофеном [40].

Цікаво, що нещодавно було висловлено припущення, що ібупрофен знижує пізню відповідь на специфічну бронхопровокацію алергенами і, отже, має захисну дію при алерген-індукованій астмі [41]. Можливий механізм позитивного ефекту ібупрофену при астмі в дітей може бути також пов'язаний з тим, що ібупрофен пригнічує активність Т-хелперів 2-го типу, що відіграє роль у патогенезі загострень захворювання [19, 31]. Крім того, встановлено, що ібупрофен покращує функції легень [42].

В експериментальному дослідженні з оцінки впливу парацетамолу й ібупрофену на бронхи шурів продемонстровано, що ібупрофен приводить до значної бронходилатації. Автори вважають, що ібупрофен може бути кращим препаратом для використання, ніж парацетамол, у пацієнтів з високим ризиком бронхоспазму [43].

Однак слід звернути увагу на те, що потрібна обережність при використанні ібупрофену при лихоманці в дітей, які страждають від астми [5]. Згідно з інструкцією до препарату ібупрофен протипоказанням до його застосування є реакції гіперчутливості в анамнезі (наприклад, бронхіальна астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка), які відзначали після застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП.

Які уточнення з анамнезу дитини повинен зробити лікар для запобігання небажаним явищам при використанні ібупрофену при лихоманці в дітей із бронхіальною астмою? Необхідно перед використанням ібупрофену в дітей із бронхіальною астмою уточнити наявність в анамнезі гострих реакцій на прийом НПЗП протягом менше ніж 24 год (зазвичай у перші 1–2 год), а саме: бронхоспазму, назальної обструкції, гіперемії шкіри, уртикарії, ангіоневротичного набряку, анафілаксії. Крім того, уточнюється наявність хронічного риносинуситу, назальних поліпів, а також сімейний анамнез щодо гіперчутливості до НПЗП [17, 44].

Необхідно підкреслити, що реакціям, індукованим НПЗП, можна запобігти при одночасному застосуванні антигістамінних препаратів та антагоністів лейкотрієнів (монтелукаст та ін.) [45]. Монтелукаст блокує передачу сигналів лейкотрієнів на рівні рецептора цистеїнового лейкотрієну типу 1 (CysLT 1) і є відповідальним за контроль над запаленням дихальних шляхів, бронхоконстрикцію та ремоделювання бронхів [21]. Тому діти, які в базисній терапії астми планово отримують антагоністи лейкотрієнів, є менш вразливою групою щодо розвитку ібупрофен-індукованого бронхоспазму.

Отже, терапевтична користь ібупрофену як жарознижувального засобу переважає будь-який передбачуваний ризик гострого бронхоспазму в дітей з астмою. На сьогодні немає переконливих доказів причинно-наслідкового зв'язку між використанням ібупрофену та загостренням бронхіальної астми. Відповідно до наявних клінічних даних, рандомізованих контрольованих досліджень, систематичних оглядів і метааналізів літератури ібупрофен можна безпечно використовувати для досягнення жарознижувального ефекту в дітей з астмою. Проте необхідні подальші рандомізовані дослідження, щоб краще визначити вплив НПЗП на захворюваність на астму в дитячому віці. У даний час проводиться одне таке велике дослідження (ACTRN 12618000303246), у якому передбачається рандомізувати 3922 дитини для отримання або парацетамолу, або ібупрофену для лікування лихоманки й болю в перші 12 місяців життя і подальшого спостереження за учасниками до шестирічного віку [46].

Висновки

1. Використання ібупрофену є значною мірою безпечним у дітей, хворих на бронхіальну астму.
2. При лихоманці в дітей з бронхіальною астмою слід уникати використання ібупрофену, якщо відома або передбачається підвищена чутливість до НПЗП, що включає такі реакції на препарати, як бронхоспазм, ринорея, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, наявність хронічного риносинуситу або назальних поліпів.
3. Враховуючи рідкісне виникнення гіперчутливості до НПЗП у дітей з астмою, видається розумним дозволити використання ібупрофену даним пацієнтам.
4. Застосування антагоністів лейкотрієнів (монтелукаст та ін.) у лікуванні бронхіальної астми зменшує ризик розвитку бронхоспазму, індукованого НПЗП, у тому числі ібупрофеном.

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

Список літератури

1. NICE Guideline Updates Team (UK). Fever in under 5s: assessment and initial management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng143>.
2. Chiappini E., Venturini E., Remaschi G. et al. Italian Pediatric Society Panel for the Management of Fever in Children. 2016 Update of the Italian Pediatric Society Guidelines for Management of Fever in Children. *J. Pediatr.* 2017 Jan. 180. 177–183.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.043.
3. Green C., Krafft H., Guyatt G., Martin D. Symptomatic fever management in children: A systematic review of national and international guidelines. *PLoS One.* 2021 Jun 17. 16(6). e0245815. doi: 10.1371/journal.pone.0245815.
4. Pierce C.A., Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann. Pharmacother.* 2010 Mar. 44(3). 489–506. doi: 10.1345/aph.1M332.
5. de Martino M., Chiarugi A., Boner A., Montini G., de'Angelis G.L. Working Towards an Appropriate Use of Ibuprofen in Children: An Evi-

- dence-Based Appraisal. *Drugs*. 2017. 77. 1295-1311. doi: 10.1007/s40265-017-0751-z.
6. Rainsford K.D. Ibuprofen: from invention to an OTC therapeutic mainstay. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2013 Jan. (178). 9-20. doi: 10.1111/ijcp.12055.
 7. Southey E.R., Soares-Weiser K., Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr. Med. Res Opin.* 2009 Sep. 25(9). 2207-22. doi: 10.1185/03007990903116255.
 8. Perrott D.A., Piira T., Goodenough B., Champion G.D. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2004 Jun. 158(6). 521-6. doi: 10.1001/archpedi.158.6.521.
 9. Kanabar D.J. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*. 2017 Feb. 25(1). 1-9. DOI: 10.1007/s10787-016-0302-3.
 10. Борисова Т.П. Клінічна безпека ібупрофену в педіатричній практиці. *Здоров'я дитини*. 2021. 16(6). 35-42. doi.org/10.22141/2224-0551.16.6.2021.241719.
 11. Litalien C., Jacqz-Aigrain E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol. *Paediatr. Drugs*. 2001. 3(11). 817-58. doi: 10.2165/00128072-200103110-00004.
 12. Kanabar D., Dale S., Rawat M. A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *Clin. Ther.* 2007 Dec. 29(12). 2716-23. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.12.021.
 13. Tan E., Braithwaite I., McKinlay C.J.D., Dalziel S.R. Comparison of Acetaminophen (Paracetamol) With Ibuprofen for Treatment of Fever or Pain in Children Younger Than 2 Years: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw. Open*. 2020 Oct 1. 3(10). e2022398. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22398.
 14. Ziesenitz V.C., Welzel T., van Dyk M., Saur P., Gorenflo M., van den Anker J.N. Efficacy and Safety of NSAIDs in Infants: A Comprehensive Review of the Literature of the Past 20 Years. *Paediatr Drugs*. 2022 Nov. 24(6). 603-655. doi: 10.1007/s40272-022-00514-1.
 15. Pelen F., Verriere F., Courhot A. et al. Treatment of fever: monotherapy with Ibuprofen. Ibuprofen pediatric suspension containing 100 mg 5 ml, multicentre acceptability study conducted in hospital. *Annales de Pédiatrie*. 1998. 10 (45). 719-728. <https://acnpsearch.unibo.it/singlejournalindex/4757478>.
 16. Paul I.M., Walson P.D. Acetaminophen and ibuprofen in the treatment of pediatric fever: a narrative review. *Curr. Med. Res Opin.* 2021 Aug. 37(8). 1363-1375. doi: 10.1080/03007995.2021.1928617.
 17. Kowalski M.L., Asero R., Bavbek S. et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013 Oct. 68(10). 1219-32. doi: 10.1111/all.12260.
 18. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur. Respir. J.* 1990 May. 3(5). 588-93. PMID: 2115849.
 19. Kauffman R.E., Lieh-Lai M. Ibuprofen and increased morbidity in children with asthma: fact or fiction? *Paediatr. Drugs*. 2004. 6(5). 267-72. doi: 10.2165/00148581-200406050-00001.
 20. Levy S., Volans G. The use of analgesics in patients with asthma. *Drug Saf.* 2001. 24(11). 829-41. doi: 10.2165/00002018-200124110-00004.
 21. Sokolowska M., Rovati G.E., Diamant Z. et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other eicosanoid pathway modifiers on antiviral and allergic responses: EAACI task force on eicosanoids consensus report in times of COVID-19. *Allergy*. 2022 Aug. 77(8). 2337-2354. doi: 10.1111/all.15258.
 22. Porto Arceo J.A. Particularidades de la intolerancia AINEs en niños [Special features of NSAID intolerance in children]. *Allergol. Immunopathol (Madr)*. 2003 May-Jun. 31(3). 109-25. Spanish. doi: 10.1016/s0301-0546(03)79277-5.
 23. Taniguchi M., Mitsui C., Hayashi H. et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD. *Allergol. Int.* 2019 Jul. 68(3). 289-295. doi: 10.1016/j.alit.2019.05.001.
 24. Jenkins C., Costello J., Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ*. 2004 Feb 21. 328(7437). 434. doi: 10.1136/bmj.328.7437.434.
 25. Debley J.S., Carter E.R., Gibson R.L., Rosenfeld M., Redding G.J. The prevalence of ibuprofen-sensitive asthma in children: a randomized controlled bronchoprovocation challenge study. *J. Pediatr.* 2005 Aug. 147(2). 233-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.03.055.
 26. Rainsford K.D. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 2009 Dec. 17(6). 275-342. doi: 10.1007/s10787-009-0016-x.
 27. Su Y.M., Huang C.S., Wan K.S. Short-term ibuprofen treatment and pulmonary function in children with asthma. *Indian Pediatr.* 2015 Aug. 52(8). 691-3. doi: 10.1007/s13312-015-0698-7.
 28. Palmer G.M. A teenager with severe asthma exacerbation following ibuprofen. *Anaesth. Intensive Care*. 2005 Apr. 33(2). 261-5. doi: 10.1177/0310057X0503300218.
 29. Goraya J.S., Virdi V.S. To the editor: Exacerbation of asthma by ibuprofen in a very young child. *Pediatr. Pulmonol.* 2001 Sep. 32(3). 262. doi: 10.1002/ppul.1118.
 30. McIntyre J., Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch. Dis. Child.* 1996 Feb. 74(2). 164-7. doi: 10.1136/adc.74.2.164.
 31. Lesko S.M., Louik C., Vezina R.M., Mitchell A.A. Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics*. 2002 Feb. 109(2). E20. doi: 10.1542/peds.109.2.e20.
 32. Kader A., Hildebrandt T., Powell C. How safe is ibuprofen in febrile asthmatic children? *Arch. Dis. Child.* 2004 Sep. 89(9). 885-6. doi: 10.1136/adc.2004.057877.
 33. Body R., Potier K. Best evidence topic report. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of asthma in children. *Emerg. Med. J.* 2004 Nov. 21(6). 713-4. doi: 10.1136/emj.2004.019687.
 34. Valkhoff V.E., Schade R., 't Jong G.W. et al.; Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) project. Population-based analysis of non-steroidal anti-inflammatory drug use among children in four European countries in the SOS project: what size of data platforms and which study designs do we need to assess safety issues? *BMC Pediatr.* 2013 Nov 19. 13. 192. doi: 10.1186/1471-2431-13-192.
 35. Sheehan W.J., Mauger D.T., Paul I.M. et al.; NIH/NHLBI AsthmaNet. Acetaminophen versus Ibuprofen in Young Children with Mild Persistent Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2016 Aug 18. 375(7). 619-30. doi: 10.1056/NEJMoa1515990.
 36. Uzoigwe C.E., Ali O.H., Uzoigwe C.E., Ali O.H. Acetaminophen versus Ibuprofen in Mild Persistent Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2016 Nov 24. 375(21). 2099. doi: 10.1056/NEJMc1612164.
 37. Wurth M., Papantonakis C.M., Nevel R.J. et al. Risk Factors Associated with Asthma Development and Control in Children. Mouse Infestation, Antipyretics, Respiratory Viruses, and Allergic Sensitization. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017 Dec 15. 196(12). 1605-1607. doi: 10.1164/rccm.201704-0696RR.
 38. Sordillo J.E., Scirica C.V., Rifas-Shiman S.L. et al. Prenatal and infant exposure to acetaminophen and ibuprofen and the risk for wheeze

and asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015 Feb. 135(2). 441-8. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.065.

39. Lesko S.M., Mitchell A.A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA.* 1995 Mar 22-29. 273(12). 929-33. PMID: 7884951.

40. Walsh P., Rothenberg S.J. Wheezing after the use of acetaminophen and or ibuprofen for first episode of bronchiolitis or respiratory tract infection. *PLoS One.* 2018 Sep 13. 13(9). e0203770. doi: 10.1371/journal.pone.0203770.

41. Nomani S., Cockcroft D.W., Davis B.E. Allergen inhalation challenge, refractoriness and the effects of ibuprofen. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2016 May 24. 12. 24. doi: 10.1186/s13223-016-0127-z.

42. McKeever T.M., Lewis S.A., Smit H.A., Burney P., Britton J.R., Cassano P.A. The association of acetaminophen, aspirin, and ibuprofen with respiratory disease and lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005 May 1. 171(9). 966-71. doi: 10.1164/rccm.200409-1269OC.

43. Erdem A.O., Özkısacık S., Yazıcı M., Erel K.V. The Effects of Paracetamol and Ibuprofen on Smooth Muscle Response of the Bron-

chospasm: An In Vitro Study. *Meandros Med. Dent. J.* 2019. 20. 82-86. doi:10.4274/meandros.galenos.2018.72692.

44. Fu L.S., Lin C.C., Wei C.Y., Lin C.H., Huang Y.C. Risk of acute exacerbation between acetaminophen and ibuprofen in children with asthma. *PeerJ.* 2019 Apr 16. 7. e6760. doi: 10.7717/peerj.6760.

45. Nosbaum A., Braire-Bourrel M., Dubost R. et al. Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2013 Apr. 110(4). 263-6. doi: 10.1016/j.anai.2012.12.002.

46. Randomised controlled trial of paracetamol or ibuprofen, as required for fever and pain in the first year of life, for prevention of asthma at age six years: Paracetamol or Ibuprofen in the Primary Prevention of Asthma in Tamariki (PIPPA Tamariki). <https://trialsearch.who.int/?TrialID=ACTRN12618000303246>.

Отримано/Received 05.01.2023

Рецензовано/Revised 16.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 17.01.2023 ■

Information about author

Tamara Borysova, Professor, Department of Professional Medical and Pharmaceutical Disciplines Cherkasy Medical Academy, Cherkasy, Ukraine; e-mail: toma.inform@gmail.com; tel. +380504225709; <https://orcid.org/0000-0001-8347-4348>

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

T.P. Borysova

Cherkasy Medical Academy, Cherkasy, Ukraine

Principles of safe use of ibuprofen for fever in children with bronchial asthma

Abstract. The literature review presents current data on the use of ibuprofen for fever in children with bronchial asthma. Ibuprofen has been shown to be a widely used nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) for the treatment of fever in children due to its high efficacy and good tolerability. Mechanisms of development of respiratory disease aggravated by NSAIDs are presented. Evidence of a low prevalence of ibuprofen-associated asthma in children is given. An analysis of clinical studies was carried out that confirmed the safety of ibuprofen use in children suffering from bronchial asthma. Experimental and clinical data on the protective and therapeutic effect of ibuprofen in bronchial asthma are presented. Ibuprofen has an anti-inflammatory effect, reduces the late response to specific bronchoprovocation by allergens, suppresses the activity of type

2 T helpers, causes bronchodilation, and improves lung function. Contraindications for the use of ibuprofen for asthma in children are given. The protective effect of interleukin inhibitors in case of hypersensitivity to NSAIDs has been revealed. Thus, the therapeutic benefit of ibuprofen as an antipyretic outweighs any perceived risk of acute bronchospasm in children with asthma. To date, there is no convincing evidence of a causal relationship between the use of ibuprofen and the exacerbation of bronchial asthma. Based on available clinical data, randomized controlled trials, systematic reviews, and meta-analyses of the literature, ibuprofen can be safely used for antipyretic effects in children with asthma unless there is a personal or family history of hypersensitivity to NSAIDs.

Keywords: fever; bronchial asthma; children; ibuprofen

UDC [618.39:613.287.1:57.088.7]:616.34-036.3-037-053.32

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1556>O.E. Abaturon¹, A.O. Tovarnytska²¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine²Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-Traditional Medicine, Dnipro, Ukraine

Anti-inflammatory effect of breast milk miR-148a on the state of mucous membranes in premature newborns

Abstract. Background. Breast milk (BM) is an optimal nutritional product for newborns and a source of exogenous microRNAs (miR). MiR-148a is one of the most highly expressed miR of BM. Currently, there is a lack of data on the miR-148a effect on the development of necrotizing enterocolitis (NEC) in premature newborns. The purpose of the study was to determine the influence of miR-148a of the mother's BM on the risk of NEC development in preterm newborns. **Materials and methods.** We examined 74 newborns, who were treated in neonatal departments. We determined the level of miR-148a in the BM of 44 mothers of exclusively breastfed children. In parallel, we evaluated gene expression of the transcription factor T-bet in scrapings of the buccal mucosa of all the newborns. Three groups for comparison were selected: group 1 consisted of 32 newborns up to 37 weeks of gestation on breastfeeding (BF); group 2 — of 30 preterm newborns on artificial feeding; the control group — 12 full-term newborns on BF. **Results.** The gestational age median of group 1 children was 33 (31; 34) weeks; group 2 — 32.5 (32; 35) weeks; and it was comparatively higher in the control group ($p < 0.001$) — 40 (39; 41) weeks. Neonatal encephalopathy as the main diagnosis occurred more often among full-term newborns ($p < 0.001$). Children of groups 1 and 2 did not differ significantly in the frequency of cases of respiratory distress syndrome and neonatal encephalopathy ($p > 0.05$). In group 2 compared to the first one, manifestations of NEC occurred significantly more often ($p < 0.05$): $9/30.0 \pm 8.4\%$ vs $3/9.4 \pm 5.2\%$. We determined that the level of miR-148a expression in the BM of the mothers of premature children on BF was significantly lower ($p < 0.001$) than in the group of full-term children: 0.089 (0.048; 0.142) c.u. vs 1.0 (1.0; 1.0) c.u. Furthermore, the level of the transcription factor T-bet expression in the cells of the buccal mucosa scrapings was higher in premature children with clinical NEC ($p = 0.022$): 2.36 (1.94; 3.17) c.u. vs 1.49 (1.0; 3.27) c.u. in children without signs of NEC. We proved the presence of direct positive correlation between the T-bet level and NEC manifestations ($r = 0.271$; $p = 0.021$) and determined the inverse correlation between the level of miR-148a expression in the mother's BM and the level of T-bet expression ($r = -0.371$; $p = 0.043$). **Conclusions.** The miR-148a expression level is relatively lower in the BM of the mothers whose children were born prematurely and have problems with adaptation than in the mothers who gave birth at term. However, in case of NEC development, there is an increase of miR-148a level in the mother's BM, which contributes to a decrease in the T-bet expression in the mucous membranes of the child and has a protective impact on intestinal walls.

Keywords: miR-148a; T-bet; preterm infants; premature newborns; necrotizing enterocolitis

Introduction

Human breast milk (BM) has been considered the best food for newborn nutrition since ancient times. The WHO experts stress that exclusive breastfeeding (BF) for the first six months of life is the most optimal nutrition for babies to ensure the development and formation of all organs and systems of the child's body. Breastfeeding helps to reduce the risk of a wide range of diseases [1, 2].

In recent years, special attention has been paid to the effect of the microRNA (miR) of BM on the health of newborn babies. MicroRNAs are small non-coding RNA molecules containing 18–25 nucleotides [3, 4]. Most BM miRs are contained in extracellular vesicles, which contributes to their absorption in the child's digestive tract [5]. Exogenous miRs that entered the body with milk were identified in brain, kidneys, and liver of experimental animals [6].

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Абатуров Олександр Євгенович, доктор медичних наук, професор, завідувачий кафедрою педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: alexandrabaturon56@gmail.com

For correspondence: Oleksandr Abaturon, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexandrabaturon56@gmail.com

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

Each miR regulates the expression of several genes. Thereby, miRs influence metabolism, differentiation, and development processes in cells of various tissues; and immune system maturation [3, 4, 7, 8]. MiR-148a is a representative of the highly concentrated miR pool of BM. According to some authors, the share of miR-148a varies from 12 to 35.79 % of the miR transcriptome of BM [5, 9–11]. It has been demonstrated that miR-148a is involved in the regulation of inflammatory responses [8, 12]. However, currently, there is a lack of data on the miR-148a effect on necrotizing enterocolitis (NEC) development in premature newborns.

The aim of the present study was to investigate the effect of miR-148a in maternal BM on the probability of NEC development in preterm newborns.

Material and methods

The study was conducted as part of the research work “Genotype-associated diagnostic and treatment process personalization in children with diseases of the respiratory, endocrine and digestive systems” (state registration number 0118U006629) of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics of the Dnipro State Medical University. The study was conducted by following modern scientific standards. Measures are provided to ensure the health of the patient; respect for his rights; human dignity; moral and ethical norms per under the Declaration of Helsinki; the European Convention on Human Rights and Biomedicine; the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO); relevant legislative acts of Ukraine (Constitution of Ukraine (Articles 3, 21, 24, 28, 32); Fundamentals of Ukrainian legislation on health care (Articles 43.1, 44.1); Law of Ukraine “On Medicinal Products” (Article 7, 8).

The study was conducted on the basis of the Department for Post-Intensive Care and Nursing of Newborns of the Communal Enterprise “Dnipropetrovsk Regional Perinatal Center with Hospital” of DRC” and the Department for Premature Newborns of the Communal Non-Commercial Enterprise “City Multidisciplinary Clinical Hospital for Mother and Child named after Prof. M.F. Rudnev” of the Dnipro City Council” for 2021–2022.

To achieve the goal, we enrolled 74 children and collected breast milk samples from 44 mothers, whose children were in the observation group and were breastfeeding. Inclusion criteria were as follows: exclusive breastfeeding or exclusively artificial feeding (AF) from birth; age at the examination time up to 28 days. Exclusion criteria: severe and clinically unstable condition of newborns; mixed diet or change in diet in the anamnesis; the age of the baby older than 28 days; the presence of inflammatory diseases of the mother that required medical intervention; the presence of inflammatory signs of inflammation of the mucous membrane of oral cavity, nasopharynx, and oropharynx of the infants; mixed nutrition of the neonates.

We selected 3 groups of children:

- the first group — 32 children who were born prematurely and were exclusively breastfed and, accordingly, their 32 mothers;
- the second group — 30 children who were born prematurely and were fed exclusively with artificial formulas;

— the control group — 12 full-term exclusively breastfed newborns and, respectively, 12 of their mothers.

In all cases of AF, the start of formula intake was connected with the mother’s hypogalactia.

Molecular and genetic research methods included determination of T-bet transcription factor gene expression in newborn buccal mucosa scraping cells, determination of extracellular miR-148a in mothers’ BM by polymerase chain reaction with reverse transcription in real time. A certified kit of Applied Biosystems™ TaqMan™ Small RNA Assays was used to determine miRNAs. For statistical analysis, the normalized expression levels of miR-148a in the BM of the mothers of the first group and the expression of T-bet in the mucous membranes of the babies of the first and second groups of the study were calculated in relation to the control group, where the expression level of the specified factors was taken as 1.

Molecular and genetic methods of research were carried out in the certified laboratory “PCR lab Interdepartmental Training and Research Laboratory” of Ternopil National Medical University.

Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 6.1 software product (StatSoft Inc., serial number AGAR909E415822FA). The analysis of the obtained data with the assessment of the statistical probability of differences was analyzed using parametric and non-parametric methods of statistics. In case of normal distribution of quantitative data (Shapiro-Wilk test), we used the arithmetic mean (M), its standard error ($\pm m$), ANOVA analysis of variance with a posteriori comparison according to the Tukey test. In case of abnormal distribution, we applied the median (Me) with an interquartile range (25%; 75%), non-parametric Kruskal-Wallis analysis with pairwise comparison by Dunn and Mann-Whitney tests. To characterize and compare relative values, we used the frequency index with error ($F \pm m$ %), Pearson’s agreement criterion (χ^2), and Fisher’s two-tailed exact test (FET). The relationship between various factors was assessed using the Spearman rank correlation coefficient (r). The critical level of statistical significance when testing all null hypotheses is taken as equal to 0.05 (5 %).

Results

Newborn children of the main and control groups differed significantly in terms of gestational age and anthropometric indexes ($p < 0.001$). The median gestational age of premature babies on BF was 33 (31; 34) weeks, on AF — 32.5 (32; 35) weeks, meanwhile, in the group of full-term newborns it was 40 (39; 41) weeks. The material was collected significantly later in the group of premature newborns on AF ($p < 0.05$): at 9.0 (6.5; 13.5) days of life versus 6.5 (5.5; 7.0) days of life in the group of premature babies on BF. The start of enteral feeding was later in the group of preterm infants on AF compared to the group of preterm infants on BF ($p < 0.05$).

The main reasons for newborn monitoring in neonatal units were: respiratory distress syndrome (RDS), NEC, and neonatal encephalopathy (NE). NEC was observed only in the groups of premature newborns (on BF and AF). Features of clinical and anamnestic data are shown in Table 1.

NE significantly prevailed in the group of full-term children ($91.7 \pm 8.0 \%$). There was no difference ($p > 0.05$) in the frequency of RDS cases ($65.6 \pm 8.4 \%$ vs $50.0 \pm 9.1 \%$), NE cases ($31.3 \pm 8.2 \%$ vs $30.0 \pm 8.4 \%$) between the groups of premature newborns on BF and AF. However, NEC developed significantly more often in premature children on AF than on BF ($p < 0.05$): $30.0 \pm 8.4 \%$ versus $9.4 \pm 5.2 \%$.

The miR-148a expression level in BM of the mothers of premature children on BF was significantly lower ($p < 0.001$) than in the group of full-term children: 0.089 (0.048 ; 0.142) c.u. vs 1.0 (1.0 ; 1.0) c.u. (Fig. 1). Premature newborns of the second comparison group were on exclusive AF. We did not determine miR-148a expression level in formula because of the potential deficiency of miR there.

We have found a tendency to the increase of the miR-148a expression level in the BM of mothers of premature children on BF who had signs of NEC to compare with the BM of mothers of children of the same group who did not have gastrointestinal disorder. Nonetheless, the difference was unreliable: 0.25 (0.05 ; 1.75) against 0.08 (0.05 ; 0.13) with $p = 0.156$ according to the Mann-Whitney test. The lack of significant differences between the median values of miR-148a expression in our study can be explained by the relatively small number of cases of NEC in the group of preterm infants on BF, its significant variability ($p < 0.001$ according to Levene's test), and the dependence of the NEC development on a number of other factors.

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of the comparison groups

Index	Comparison groups			Significance of difference between the groups
	Group 1 (n = 32)	Group 2 (n = 30)	Controls (n = 12)	
Gestational age, weeks, Me (25%; 75%)	33 (31; 34)	32.5 (32; 35)	40 (39; 41)	$p_{1-2} = 1.00$ $p_{1-c} < 0.001$ $p_{2-c} < 0.001$
Birth weight, g, Me (25%; 75%)	1925 (1490; 2200)	1890 (1450; 2250)	3600 (3050; 4100)	$p_{1-2} = 1.00$ $p_{1-c} < 0.001$ $p_{2-c} < 0.001$
Apgar score at the 1 st min, points, Me (25%; 75%)	6 (4; 7)	6 (5; 7)	6 (5; 7)	$p_{1-2} = 0.818$ $p_{1-c} = 1.00$ $p_{2-c} = 1.00$
Apgar score at the 2 nd min, points, Me (25%; 75%)	6 (5.5; 7)	7 (6; 7)	7 (6; 7)	$p_{1-2} = 0.132$ $p_{1-c} = 0.201$ $p_{2-c} = 1.00$
Age at the time of material collection, days, Me (25%; 75%)	9.0 (6.5; 13.5)	11.5 (7.0; 16.0)	6.5 (5.5; 7.0)	$p_{1-2} = 1.00$ $p_{1-c} = 0.043$ $p_{2-c} = 0.005$
Start of enteral feeding, days, Me (25%; 75%)	1 (1; 1)	1 (1; 3)	1 (1; 1)	$p_{1-2} = 0.008$ $p_{1-c} = 1.00$ $p_{2-c} = 0.081$
Operative delivery (caesarean section), n F $\pm$ m %	12 37.5 $\pm$ 8.6	17 56.7 $\pm$ 9.0	4 33.3 $\pm$ 13.6	$p_{1-2} = 0.131^*$ $p_{1-c} = 0.798$ $p_{2-c} = 0.172$
RDS, n F $\pm$ m %	21 65.6 $\pm$ 8.4	15 50.0 $\pm$ 9.1	–	$p_{1-2} = 0.303^{**}$ $p_{1-c} < 0.001$ $p_{2-c} = 0.003$
Total duration of respiratory support, days, Me (25%; 75%)	3 (1; 11)	2 (1; 6)	2 (1; 6)	$p_{1-2} = 1.00$ $p_{1-c} = 0.673$ $p_{2-c} = 1.00$
NEC, n F $\pm$ m %	3 9.4 $\pm$ 5.2	9 30.0 $\pm$ 8.4	–	$p_{1-2} = 0.041^{**}$ $p_{1-c} = 0.551$ $p_{2-c} = 0.041$
NE, n F $\pm$ m %	10 31.3 $\pm$ 8.2	9 30.0 $\pm$ 8.4	11 91.7 $\pm$ 8.0	$p_{1-2} = 1.00^{**}$ $p_{1-c} < 0.001$ $p_{2-c} < 0.001$
Duration of inpatient stay, days, Me (25%; 75%)	19.5 (13; 32)	31.5 (13; 38)	11.0 (9.5; 13.5)	$p_{1-2} = 0.359$ $p_{1-c} = 0.004$ $p_{2-c} < 0.001$

Notes: * – according to Pearson's χ^2 test; ** – according to the Fisher's two-tailed exact test, in other cases – according to Dunn's test; p_{1-2} , p_{1-c} , p_{2-c} – the level of statistical significance of the differences in indexes between the corresponding groups.

The analysis of the T-bet transcription factor expression in the cells of buccal mucosa scrapings of all the newborns showed that the T-bet expression was higher in premature children with the clinic of NEC ($p = 0.022$): 2.36 (1.94; 3.17) c.u. against 1.49 (1.0; 3.27) c.u. in children without signs of NEC. Moreover, we have traced the correlation between the T-bet expression level and NEC development in children ($r = 0.271$; $p = 0.021$). The distribution of T-bet expression levels among newborns with and without signs of NEC is shown in the Table 2.

We have proved the presence of the direct correlation between the level of T-bet and manifestations of NEC ($r = 0.271$; $p = 0.021$) and determined the inverse correlation between the level of miR-148a expression in the maternal BM and the level of T-bet expression: $r = -0.371$; $p = 0.043$ (Fig. 2).

Discussion

Necrotizing enterocolitis is the most common acute gastrointestinal pathology affecting mostly premature newborns. NEC incidence decreases with the increase of gestational age and weight of a newborn. Despite the fact that early diagnosis and active treatment of this disease have improved clinical outcomes, NEC remains the cause of serious long-term pathological conditions [13–15]. The preterm infant’s intestine is relatively more immature in structure and immune function; and is characterized by the development of an exaggerated inflammatory response toward the striking factors [16]. Genetic predisposition stands apart from the factors contributing to the development of NEC. Several studies indicate possible genetic variants associated with overexpression of Toll-like receptors 4 (TLR4), the stimulation of which promotes the release of IL-1 and IL-6 [17, 18].

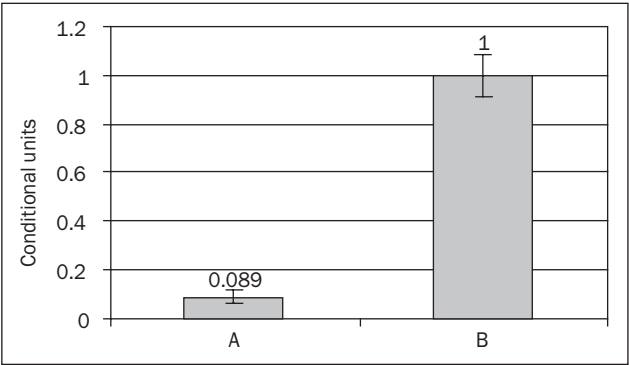


Figure 1. MiR-148a level comparison in the breast milk of the mothers of breastfed preterm neonates (A) and breastfed full-term neonates (B)

MicroRNA 148a is one of the most highly concentrated miRs in BM and is a representative of the miR-148/miR-152 family, which consists of three highly conserved and mature miRs (miR-148a, miR-148b, and miR-152), whose molecules are characterized by similar sequences and the presence of the UCAGUGCA region. The miR-148/miR-152 precursor with a stem-loop structure is cleaved in the nucleus and cytoplasm of the cell to form miR-148a, miR-148b, and miR-152. The human miR-148a coding sequence is located on the chromosome 7p15.2. The sequences encoding miR-148/miR-152 are similar to the human homeobox (HOX) genes [19].

The maximum concentration level of miR-148a in BM is noted in the early postpartum period. The concentration level of miR-148a in mature BM is significantly lower than in transitional BM. Milk formulas have significantly lower quantities of miR-148a compared to BM [20]. The results of our study demonstrate a probable decrease in the miR-148a concentration in the BM of mothers of preterm neonates, compared to the BM of mothers of full-term babies. At the same time, Yaffa Elbaum Shiff et al. [21] showed that the miR-148a concentration is higher in the BM of mothers of preterm infants than in the BM of mothers of full-term infants. Probably, the contrariety of the obtained data of our study and the study of Yaffa Elbaum Shiff et al. [21] is due to the peculiarities of the cohort of mothers of preterm newborns, as the concentration of miR-148a in BM depends on

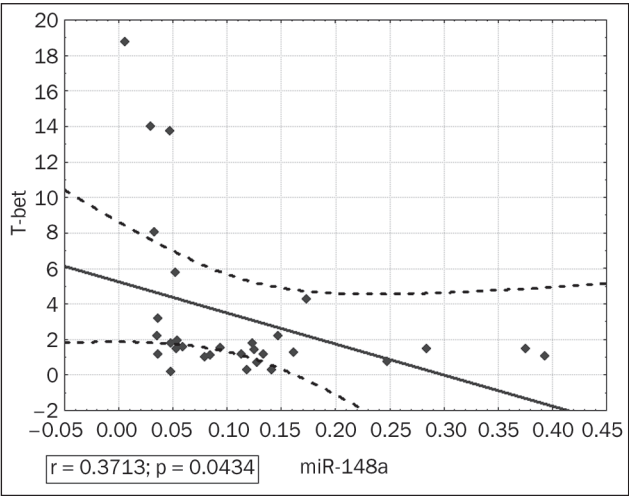


Figure 2. Correlation between the relative miR-148a expression levels in maternal breast milk and the T-bet gene expression in the buccal mucosa scraping cells of premature newborns who were breastfed

Table 2. MiR-148a levels in breast milk of the mothers, whose infants were born prematurely, and T-bet levels in buccal mucosal scraping cells of premature newborns with and without signs of NEC

Index	Expression level, c.u.		Significance of difference between the groups
	Premature newborns		
	with signs of NEC	without signs of NEC	
miR-148a	0.25 (0.05; 1.75)	0.08 (0.05; 0.13)	P_N - p_{wN} = 0.156
T-bet	2.36 (1.94; 3.17)	1.49 (1.0; 3.27)	P_N - p_{wN} = 0.022

Note: $P_N - p_{wN}$ is the level of statistical significance of differences in indexes between the groups with signs of NEC (P_N) and without signs of NEC (p_{wN}) according to the Mann-Whitney test.

the state of health of the mothers and the medical treatment they receive. In particular, stress, negative emotions, and excess body weight of the mother contribute to a decrease of the miR-148a concentration in BM [22, 23], whereas oxytocin, melatonin, prolactin, dexamethasone intake has a positive effect on the level of miR-148a in BM [8].

The molecular targets of miR-148a are mRNAs of a wide range of proteins with various biological functions (Table 3) [24].

MicroRNAs of BM play a key role in the intestinal cells maturation, the establishment of intestine's barrier func-

tion and prevent NEC development [8]. MicroRNA 148a of BM reduces the expression of DNA methyltransferase 1 (DNMT1), which is its direct target, and promotes an increase in the expression of survivin, which inhibits the expression of apoptosis proteins. Therefore, miR-148a of BM promotes the survival and proliferation of epithelial cells of the digestive tract in newborn children [20]. Suppression of the miR-148a expression in BM can cause a decrease in ZO-1 level in the intestine due to an increase in DNMT1 activity. That will contribute to enhance of paracellular permeability [22]. MicroRNA 148a along with miR-143, miR-145,

Table 3. Molecular targets of miR-148a [25]

Gene	Functional group or protein action	miR-148a effects
1	2	3
BACH2	Transcription factor	Plasmatic cells development
BCL2I11	Apoptosis facilitator	Regulation of immune tolerance
CaMKII α	Kinase	Regulation of innate response and antigen-presenting capacity of dendritic cells
CAND1	Regulator of ubiquitin ligases	Promotion of cell proliferation
CCKBR	G-protein coupled receptor	Cell proliferation
CDC2B	Kinase	Inhibition of cell growth and survival
CDKN1B	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B	Cell cycle inhibitor
c-myc	Transcription factor	Involvement in cell apoptosis
CTNNB1	β -catenin	Involvement in cell apoptosis
DNMT1	DNA methyltransferase	Inhibition of cell proliferation and migration, induction of apoptosis
DNMT3b	DNA methyltransferase	
ERBB3	Kinase	Cell proliferation
Gadd45a	Growth arrest and DNA damage inducible	Increased neuroblast differentiation and apoptosis
HLA-G	Human leukocyte antigen	Inhibition of immune evasion
HOTAIR	lncRNA	Inhibition of cell migration, invasion, cell proliferation, cell cycle progression
HPIP	Hematopoietic transcription factor pre-B cell leukemia	Inhibition of cell proliferation, migration, invasion
IGF-IR	Insulin-like growth factor receptor	Cell proliferation, colony formation, tumor angiogenesis
IRS1	Insulin receptor substrate	Cell proliferation, colony formation, tumor angiogenesis
ITGA11	Integrin	Inhibition of migration
ITGB8	Integrin	Inhibition of migration
MET	Kinase	Inhibition of mesenchymal-epithelial transition and metastasis
MIG6	Mitogen-inducible gene	Inhibition of cell growth and survival
MITF	Transcription factor	Development of plasmatic cells
MMP7	Peptidase 7	Tumor invasiveness
MSK1	Kinase	Attenuation of drug-resistance
NRP1	Neuropilin 1	Suppression of metastasis
PTEN	Phosphatase, tumor suppressor	Regulation of immune tolerance
QKI	RNA binding protein	Inhibition of cell migration, angiogenesis

The end of Table 3

1	2	3
ROCK1	Kinase 1	Inhibition of cell proliferation, mesenchymal-epithelial transition, migration, invasion
RUNX3	Transcription factor	Tumor suppression
S1P1	Chemoattractant receptor	Egress of lymphocytes from primary to secondary lymphatic organs
SKP1	Ubiquitin ligase complex	Inhibition of cell migration, angiogenesis
SMAD2	Intracellular signal transducer and transcriptional modulator	Inhibition of cell migration and invasion
TGIF2	Transcription factor	Cell proliferation and invasion
USP4	Ubiquitin-specific protease	Inhibition of cell growth, migration
VAV2	Guanine nucleotide exchange factor	Inhibition of migration
WASL	Wiskott-Aldrich syndrome protein	Inhibition of migration
WNT1	Signaling protein	Inhibition of cell metastasis
WNT10B	Signaling protein	Inhibition of migration

miR-452 and miR-26a is involved in the regulation of the inflammatory response. Thus, the miR-148 family representatives, by controlling the expression of IKK α , IKK β , IL1R1, GP130 and TNFR2, reduce the NF- κ B-associated pathway activation [26]. MiR-148a overexpression lowers the expression of TLR4 and significantly downregulates the expression level of MyD88, IRAK1 and TRAF6, which play a key role in the TLR/IL-1R signaling pathway activation. Consequently, the level of pro-inflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α decrease [27].

Research results of Li G. et al. [28] prove that an increase in the miR-148a level downregulates the level of p-p38 protein. This leads to a decrease in the level of pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β , and IL-6. It is believed that the miR-148/152 family representatives suppress the activity of

TNF- α expression also by reducing the expression of matrix metalloproteinase (MMP) 10 and MMP13 [29]. Therefore, a low level of miR-148 concentration in the BM of mothers of preterm neonates may be one of the factors associated with a high risk of inflammation development in the intestinal mucosa in preterm newborns. On the other hand, we have proved that there is a significant increase in the miR-148a concentration in the BM of mothers, whose preterm children had clinical signs of NEC. In our opinion, the increase in the miR-148a concentration in the BM of mothers of preterm neonates with NEC is a protective reaction of the mother's body that prevents the development of the inflammatory process in the intestines of the child. In the experimental study, Miao-Miao Guo et al. [30] demonstrated that miR-148a-3p significantly reduces the expression of p53 and

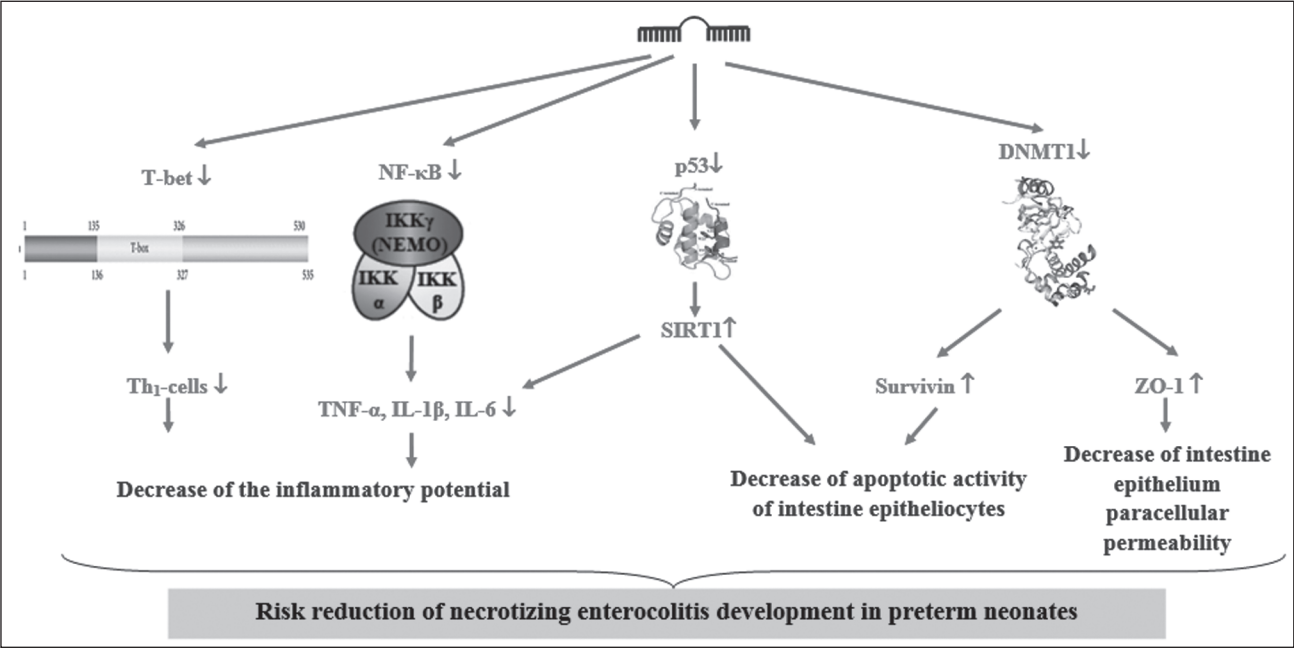


Figure 3. Scheme of maternal breast milk miR-148a impact on the necrotizing enterocolitis development in preterm newborns

increases the level of NAD-dependent deacetylase sirtuin 1 (SIRT1) in IEC6 intestinal epithelial cells treated with lipopolysaccharide. The authors believe that the miR-148a-3p/p53/SIRT1 axis has a protective effect, preventing the development of NEC, and agomir therapy may become a new direction for the NEC treatment. In our study, a tendency towards a decrease in the concentration of miR-148a in the BM of mothers of preterm newborns with NEC was revealed. In our opinion, the decrease in the concentration of miR-148a in BM may be a factor contributing to the NEC development in an infant.

Furthermore, our results prove the inhibitory effect of miR-148a of BM on the level of T-bet expression that probably leads to a decrease in the level of active Th1 cells in the intestinal mucosa and helps to reduce the intensity of inflammation in NEC. Previous studies have suggested a possible stimulatory effect of T-bet on the local production of miR-148a by the type of feedback [31].

In general, miR-148a of BM can be defined as a factor that significantly prevents the development of NEC in newborn children (Fig. 3).

Conclusions

1. In the breast milk of the mothers whose children were born prematurely and have a pathological course of the early adaptation period, the level of miR-148a expression is lower than in the BM of mothers whose children were born on time and have minimal signs of maladaptation.

2. An increase in the miR-148a expression is observed in the breast milk of mothers whose children were born prematurely and have signs of NEC.

3. The development of NEC is accompanied by an increase in the T-bet expression in the immunocytes of the buccal mucosa scraping, which can be used for early non-invasive diagnosis of intestinal inflammatory changes in pre-term neonates.

4. MicroRNA-148a of BM downregulates the T-bet expression level in the immunocytes of the intestinal mucosa of a neonate. That helps to reduce the activity of the inflammatory process.

References

- Hatmal M.M., Al-Hatamleh M.A.I., Olaimat A.N. et al. Immunomodulatory Properties of Human Breast Milk: MicroRNA Contents and Potential Epigenetic Effects. *Biomedicines*. 2022 May 24. 10(6). 1219. doi: 10.3390/biomedicines10061219.
- Infant and Young Child Nutrition: Global Strategy on Infant and Young Child Feeding. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>.
- Yi D.Y., Kim S.Y. Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs. *Nutrients*. 2021 Sep 2. 13(9). 3094. doi: 10.3390/nu13093094.
- Vélez-Ixta J.M., Benítez-Guerrero T., Aguilera-Hernández A. et al. Detection and Quantification of Immunoregulatory miRNAs in Human Milk and Infant Milk Formula. *BioTech (Basel)*. 2022 Apr 20. 11(2). 11. doi: 10.3390/biotech11020011.
- Jiang X., You L., Zhang Z. et al. Biological Properties of Milk-Derived Extracellular Vesicles and Their Physiological Functions in Infant. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021 Jun 25. 9. 693534. doi: 10.3389/fcell.2021.693534.
- Manca S., Upadhyaya B., Mutai E. et al. Milk exosomes are bio-available and distinct microRNA cargos have unique tissue distribution patterns. *Sci. Rep.* 2018 Jul 27. 8(1). 11321. doi: 10.1038/s41598-018-29780-1.
- Абатуров О.Є., Товарицька А.О. Вплив miR-155 грудного молока на стан здоров'я недоношених новонароджених. *Здоров'я дитини*. 2022. 17(7). 347-353. doi: 10.22141/2224-0551.17.7.2022.1539.
- Melnik B.C., Stremmel W., Weiskirchen R. et al. Exosome-Derived MicroRNAs of Human Milk and Their Effects on Infant Health and Development. *Biomolecules*. 2021. 11. 851. doi: 10.3390/biom11060851.
- Van Herwijnen M.J.C., Driedonks T.A.P., Snoek B.L. et al. Abundantly Present miRNAs in Milk-Derived Extracellular Vesicles Are Conserved Between Mammals. *Front. Nutr.* 2018 Sep 18. 5. 81. doi: 10.3389/fnut.2018.00081.
- Golan-Gerstl R., Elbaum Shiff Y., Moshayoff V. et al. Characterization and biological function of milk-derived miRNAs. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2017. 61(10). 1700009. doi: 10.1002/mnfr.201700009.
- Smyczynska U., Bartlomiejczyk M.A., Stanczak M.M. et al. Impact of processing method on donated human breast milk microRNA content. *PLoS One*. 2020 Jul 15. 15(7). e0236126. doi: 10.1371/journal.pone.0236126.
- Tingö L., Ahlberg E., Johansson L. et al. Non-Coding RNAs in Human Breast Milk: A Systematic Review. *Front. Immunol.* 2021. 12. 725323. doi: 10.3389/fimmu.2021.725323.
- Некротизуючий ентероколіт у передчасно народжених дітей. Клінічна настанова, заснована на доказах. Міністерство охорони здоров'я України. 2022.
- Duchon J., Barbian M.E., Denning P.W. Necrotizing Enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2021 Jun. 48(2). 229-250. doi: 10.1016/j.clp.2021.03.002.
- Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Future. *Neonatology*. 2020. 117(2). 240-244. doi: 10.1159/000506866.
- Thai J.D., Gregory K.E. Bioactive Factors in Human Breast Milk Attenuate Intestinal Inflammation during Early Life. *Nutrients*. 2020 Feb 23. 12(2). 581. doi: 10.3390/nu12020581.
- Meister A.L., Doheny K.K., Travagli R.A. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2020 Jan. 245(2). 85-95. doi: 10.1177/1535370219891971.
- Cho S.X., Rudloff I., Lao J.C. et al. Characterization of the pathoimmunology of necrotizing enterocolitis reveals novel therapeutic opportunities. *Nat. Commun.* 2020 Nov 13. 11(1). 5794. doi: 10.1038/s41467-020-19400-w.
- Li Y., Deng X., Zeng X., Peng X. The Role of Mir-148a in Cancer. *J. Cancer*. 2016 Jun 21. 7(10). 1233-41. doi: 10.7150/jca.14616.
- Chiba T., Kooka A., Kowatari K. et al. Expression profiles of hsa-miR-148a-3p and hsa-miR-125b-5p in human breast milk and infant formulae. *Int. Breastfeed. J.* 2022 Jan 3. 17(1). 1. doi: 10.1186/s13006-021-00436-7.
- Shiff Y.E., Reif S., Marom R. et al. MiRNA-320a is less expressed and miRNA-148a more expressed in preterm human milk compared to term human milk. *Journal of Functional Foods*. 2019. 57. 68-74.
- Chiba T., Takaguri A., Kooka A. et al. Suppression of milk-derived miR-148a caused by stress plays a role in the decrease in intestinal ZO-1 expression in infants. *Clin. Nutr.* 2022 Dec. 41(12). 2691-2698. doi: 10.1016/j.clnu.2022.10.004.
- Shah K.B., Chernausek S.D., Garman L.D. et al. Human Milk Exosomal MicroRNA: Associations with Maternal Overweight/Obesity and Infant Body Composition at 1 Month of Life. *Nutrients*. 2021 Mar 27. 13(4). 1091. doi: 10.3390/nu13041091.
- Frazier S., McBride M.W., Mulvana H., Graham D. From animal models to patients: the role of placental microRNAs, miR-210,

miR-126, and miR-148a/152 in preeclampsia. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2020 Apr 30. 134(8). 1001-1025. doi: 10.1042/CS20200023.

25. Friedrich M., Pracht K., Mashreghi M.F. et al. The role of the miR-148/-152 family in physiology and disease. *Eur. J. Immunol.* 2017 Dec. 47(12). 2026-2038. doi: 10.1002/eji.201747132.

26. Krishnachaitanya S.S., Liu M., Fujise K., Li Q. MicroRNAs in Inflammatory Bowel Disease and Its Complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Aug 6. 23(15). 8751. doi: 10.3390/ijms23158751.

27. Jiang K., Yang J., Yang C. et al. MiR-148a suppresses inflammation in lipopolysaccharide-induced endometritis. *J. Cell. Mol. Med.* 2020 Jan. 24(1). 405-417. doi: 10.1111/jcmm.14744.

28. Li G., Tang X., Chen H. et al. MiR-148a inhibits pro-inflammatory cytokines released by intervertebral disc cells by regulating the p38/MAPK pathway. *Exp. Ther. Med.* 2018 Sep. 16(3). 2665-2669. doi: 10.3892/etm.2018.6516.

29. Tang K., Wu Z., Sun M. et al. Elevated MMP10/13 mediated barrier disruption and NF- κ B activation aggravate colitis and colon tumorigenesis in both individual or full miR-148/152 family knockout mice. *Cancer Lett.* 2022 Mar 31. 529. 53-69. doi: 10.1016/j.canlet.2021.12.033.

30. Guo M.M., Zhang K., Zhang J.H. Human Breast Milk-Derived Exosomal miR-148a-3p Protects Against Necrotizing Enterocolitis by Regulating p53 and Sirtuin 1. *Inflammation.* 2022 Jun. 45(3). 1254-1268. doi: 10.1007/s10753-021-01618-5.

31. Hafmann C., Stittrich A.B., Zimmermann J. et al. MiR-148a is upregulated by Twist1 and T-bet and promotes Th1-cell survival by regulating the proapoptotic gene Bim. *Eur. J. Immunol.* 2015 Apr. 45(4). 1192-205. doi: 10.1002/eji.201444633.

Received 03.01.2023

Revised 16.01.2023

Accepted 18.01.2023 ■

Information about authors

Oleksandr Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabatur56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Anna Tovarnytska, Assistant the Department of Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Limited Liability Company "Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-Traditional Medicine", Dnipro, Ukraine; e-mail: annatovarniz@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3486-3475>

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.

Абатуров О.Є.¹, Товарницька А.О.²

¹Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

²ТОВ «Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини», м. Дніпро, Україна

Протизапальний вплив miR-148a грудного молока на стан слизових оболонок у недоношених новонароджених дітей

Резюме. Актуальність. Грудне молоко (ГМ) — оптимальний продукт харчування для новонароджених, джерело екзогенних мікроРНК (miR). Одним з представників висококонцентрованого пулу miR ГМ є miR-148a. Сьогодні бракує даних про вплив miR-148a на розвиток некротизуючого ентероколіту (НЕК) у недоношених новонароджених дітей. **Мета дослідження:** вивчити вплив miR-148a ГМ матері на ймовірність розвитку НЕК у недоношених новонароджених дітей. **Матеріали та методи.** Обстежено 74 новонароджених, які проходили лікування в неонатальних відділеннях. Визначено рівень miR-148a в ГМ 44 матерів новонароджених дітей, які перебували на виключно грудному вигодовуванні (ГВ). Паралельно проводилося визначення експресії генів фактора транскрипції T-bet у клітинах зіскрібка букальної слизової оболонки всіх новонароджених. Було виділено три групи порівняння: першу становили 32 новонароджені до 37 тижнів гестації на ГВ, другу — 30 недоношених новонароджених на штучному вигодовуванні, контрольну — 12 доношених новонароджених на ГВ. **Результати.** Медіана гестаційного віку дітей 1-ї групи становила 33 (31; 34) тижні, 2-ї — 32,5 (32; 35) тижня і порівняно вищою була в групі контролю ($p < 0,001$) — 40 (39; 41) тижнів. Неонатальна енцефалопатія як основний діагноз зустрічалася частіше серед доношених новонароджених

($p < 0,001$). Діти 1-ї та 2-ї груп суттєво не відрізнялися за частотою випадків респіраторного дистрес-синдрому, неонатальної енцефалопатії ($p > 0,05$). У 2-й групі порівняно з 1-ю вірогідно частіше ($p < 0,05$) зустрічалися прояви НЕК: $9/30,0 \pm 8,4$ % проти $3/9,4 \pm 5,2$ %. Виявлено, що рівень експресії miR-148a в ГМ матерів недоношених дітей на ГВ був вірогідно нижчий ($p < 0,001$), ніж у групі доношених: $0,089$ ($0,048$; $0,142$) ум.од. проти $1,0$ ($1,0$; $1,0$) ум.од. Рівень експресії фактора транскрипції T-bet у клітинах зіскрібка букальної слизової оболонки був вищий у недоношених дітей із клінікою НЕК ($p = 0,022$): $2,36$ ($1,94$; $3,17$) ум.од. проти $1,49$ ($1,0$; $3,27$) ум.од. у дітей без ознак НЕК. Доведено наявність прямого зв'язку між рівнем T-bet і проявами НЕК ($r = 0,271$; $p = 0,021$) та визначено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем експресії miR-148a в ГМ матері та рівнем експресії T-bet ($r = -0,371$; $p = 0,043$). **Висновки.** У ГМ матерів, діти яких народилися передчасно і мають проблеми з адаптацією, рівень експресії miR-148a відносно нижчий, ніж у матерів, які народили в строк. При розвитку НЕК спостерігається підвищення рівня miR-148a в ГМ матері, що сприяє зниженню експресії T-bet слизових оболонок дитини і чинить протекторний вплив на стінки кишечника.

Ключові слова: miR-148a; T-bet; недоношені; новонароджені; некротизуючий ентероколіт

УДК 616.1:616.8-09.832]-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1557>

Ковальчук Т.А., Боярчук О.Р.

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

Показники якості життя у дітей із нетравматичними несинкопальними транзиторними втратами свідомості та їхніх родин

Резюме. Актуальність. Дослідження з вивчення якості життя у дітей із транзиторними втратами свідомості (ТВС) нетравматичного несинкопального генезу є вкрай лімітованими та недостатньо відображають вплив епілепсії, первинного неспровокованого епілептичного нападу (ПНЕН) чи психогенних ТВС у дітей на якість життя батьків та функціонування родини в цілому. **Метою дослідження** було провести порівняльний аналіз показників якості життя у дітей із ТВС нетравматичного несинкопального походження та дослідити вплив цих захворювань на якість життя членів їхніх родин. **Матеріали та методи.** Обстежено 22 пацієнти з епілепсією, 18 пацієнтів з ПНЕН та 18 пацієнтів із психогенними ТВС віком 8–17 років. Контрольну групу становили 40 відносно здорових дітей. Оцінку якості життя у дітей та їхніх батьків проводили за допомогою загальних базових шкал PedsQL™ 4.0 (звіт дитини, підлітка, батьків) та модуля впливу на родину PedsQL™ 2.0 (звіт батьків). **Результати.** Епілепсія та психогенні ТВС мали негативний вплив на якість життя дітей. За даними самозвіту пацієнтів, перебіг епілепсії супроводжувався погіршенням фізичного ($57,1 \pm 5,2$ бала; $77,3 \pm 4,8$ бала) та психосоціального здоров'я ($60,7 \pm 5,7$ бала; $76,3 \pm 2,7$ бала), тоді як психогенні ТВС характеризувалися низькими показниками лише фізичного здоров'я ($55,0 \pm 5,5$ бала; $77,3 \pm 4,8$ бала); $p < 0,01$. На якість життя дітей із епілепсією впливали вік ($r = -0,55$; $p = 0,007$) та особливості клінічної маніфестації епілептичного нападу ($r = -0,56$; $p = 0,007$), тоді як показники якості життя у дітей із психогенними ТВС залежали від кількості неепілептичних нападів упродовж життя ($r = -0,60$; $p = 0,0008$). Перенесений ПНЕН погіршенням якості життя ні дітей, ні батьків не супроводжувався. Лише епілепсія впливала на зниження якості життя батьків та родин у цілому, головним чином через зростання рівня занепокоєння ($38,8 \pm 4,5$ бала; $63,2 \pm 4,0$ бала), зниження емоційного функціонування ($47,5 \pm 3,9$ бала; $66,9 \pm 3,3$ бала), дефіцит ефективної комунікації між членами родини ($50,0 \pm 4,8$ бала; $79,4 \pm 2,9$ бала); $p < 0,01$. **Висновки.** Комбінована оцінка якості життя дітьми та їхніми батьками допомагає краще розуміти вплив особливостей перебігу хвороби та її лікування на життя дитини та її родини з метою надання своєчасної медико-психологічної допомоги.

Ключові слова: епілепсія; первинні неспровоковані епілептичні напади; психогенні транзиторні втрати свідомості; якість життя; діти; батьки

Вступ

Дослідження якості життя у дітей є вкрай актуальною проблемою сучасної медицини з багатьох міркувань. Якісне чи неякісне надання медичної допомоги впливає не лише на соматичні, але і на емоційні та соціальні параметри здоров'я, тому відображення особистої точки зору дітей щодо власного здоров'я є вкрай

необхідним сьогодні [1, 2]. Дослідження якості життя дітей є особливо важливим ще й тому, що кількість хронічних захворювань суттєво зросла останніми роками, незважаючи на вражаючий прогрес, досягнутий у медицині [3, 4]. Хоча медичні втручання часто приводять до об'єктивного поліпшення стану здоров'я дітей, все ж часта госпіталізація, численні медичні маніпуляції з

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Ковальчук Тетяна Анатоліївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 2, Тернопільський національний медичний університет, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: tetianakovalchuk@gmail.com, контактний тел.: +380 (67) 253 63 22For correspondence: Tetiana Kovalchuk, MD, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Maydan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: tetianakovalchuk@gmail.com, phone: +380 (67) 253 63 22

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

діагностичною і лікувальною метою та невпевненість у хорошому майбутньому негативно впливають на перебіг захворювання й на те, як добре з цим справляються пацієнти та їхні родини [5, 6]. До того ж визначення якості життя дітей і надалі залишається важливим інструментом оцінки якості надання медичних послуг [7].

Станом на сьогодні є чимало досліджень, які доводять негативний вплив транзиторних втрат свідомості (ТВС) синкопального походження на показники якості життя дітей, пов'язаної зі здоров'ям [8–10]. Доведено, що погіршення якості життя у педіатричних пацієнтів із епілепсією як проявом ТВС несинкопального походження асоціюється з тривалістю захворювання та частотою судом, необхідністю використання кількох протисудомних препаратів [11]. Однак є лише окремі повідомлення щодо особливостей сприйняття якості життя дітьми із психогенними неепілептичними станами [12]. Також нами не знайдено жодних публікацій із дослідження якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, у групі дітей, які перенесли первинні неспровоковані епілептичні напади (ПНЕН). До того ж усі наведені вище дослідження в більшості випадків стосувалися вивчення впливу ТВС на показники якості життя хворих дітей і не відображали якості життя їхніх родин, позаяк добре відомо, що саме гармонійне функціонування родини є одним із ключових елементів адаптації дитини до хвороби [13].

Метою дослідження було провести порівняльний аналіз показників якості життя у дітей із ТВС нетравматичного несинкопального походження, а саме епілепсією, ПНЕН та психогенними ТВС, дослідити вплив цих захворювань на якість життя членів їхніх родин. Отримані результати будуть корисними з позиції кращого розуміння сприйняття хвороби дітьми та їхніми родичами з метою надання своєчасної психологічної підтримки та оцінки ефективності подальших лікувальних заходів.

Матеріали та методи

Для досягнення мети дослідження нами було обстежено 58 дітей із ТВС нетравматичного несинкопального походження віком 8–17 років. Відповідно до діагностичних критеріїв Європейської асоціації кардіологів (2018) ТВС діагностували за умови реальної або очевидної втрати свідомості з амнезією впродовж періоду без свідомості, відсутністю нормального рухового контролю, втратою чутливості та короткою тривалістю [14]. Усім дітям із ТВС проведено ретельний збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, зокрема тест активного ортостазу згідно з протоколом, розробленим Н. Tanaka [15], електрокардіографію у 12 відведеннях, ехокардіографію, холтеровське моніторування електричної активності серця впродовж 24 годин, електроенцефалографію. Усі пацієнти були консультовані неврологом, кардіологом, окулістом. Для диференційної діагностики ТВС синкопального, кардіогенного чи епілептичного генезу використовували Calgary Syncop Seizure Score та Modified Calgary Syncop Seizure Score [16]. Пацієнти із проявами ТВС унаслідок травми голови або ТВС синкопального походження (вазовагальні

синкопе, синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії, кардіогенні синкопе) участі в дослідженні не брали. Таким чином, усі діти з ТВС були поділені на три групи: 22 пацієнти з епілепсією, 18 пацієнтів з ПНЕН та 18 пацієнтів із психогенними ТВС (психогенні псевдосинкопе, психогенні неепілептичні стани). Контрольну групу становили 40 відносно здорових дітей, які за статтю, віком та національністю були порівнянними з пацієнтами основної групи.

Батьки та інші законні представники дітей, залучених у 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.).

Критерії включення дитини у групу епілепсії [17]: 1) два або більше неспровоковані напади з інтервалом > 24 год, або один неспровокований напад та ймовірність подальших нападів, подібна до загального ризику рецидиву $\geq 60\%$ після двох неспровокованих нападів, упродовж наступних 10 років, або діагностований епілептичний синдром; 2) епілептиформна активність головного мозку за результатами електроенцефалограми.

Критерії включення пацієнта у групу ПНЕН [17]: 1) один неспровокований напад та ймовірність подальших нападів, подібна до загального ризику рецидиву < 60 % після двох неспровокованих нападів, упродовж наступних 10 років; 2) епілептиформна активність головного мозку на електроенцефалограмі.

Критерії включення дитини у групу психогенних ТВС [14]: 1) анамнез пацієнта, що свідчить про психогенні псевдосинкопе або психогенні неепілептичні стани; 2) нормальна активність головного мозку на електроенцефалограмі.

Критерії включення дитини у контрольну групу: 1) відсутність епізодів ТВС в анамнезі; 2) нормальні результати клініко-лабораторних досліджень.

Критерії включення для участі у дослідженні батьків або опікунів дітей: 1) уміння читати та писати українською мовою; 2) бути основним опікуном дитини принаймні протягом останнього року.

Критерії виключення у групах обстежених дітей: 1) епізод ТВС був викликаний відчуттям страху, болю або тривалим перебуванням у положенні стоячи, і йому передував поступовий продромальний період із блідістю, надмірним потовиділенням та/або нудотою; 2) патологічна реакція під час проведення тесту активного ортостазу; 3) структурні аномалії серця або аритмії, що свідчить про аритмогенний генез синкопе; 4) будь-які інші гострі або хронічні захворювання, включно з когнітивними та психічними розладами, травмою голови; 5) невіміння читати та писати українською мовою; 6) не підписання добровільної інформованої згоди дітьми та/або їхніми родичами.

Оцінку якості життя у дітей та їхніх батьків проводили за допомогою загальних базових шкал PedsQL™ 4.0 (звіт дитини, підлітка, батьків) та модуля впливу на родину PedsQL™ 2.0 (звіт батьків), які знаходяться

у вільному доступі для нефінансованих наукових досліджень на вебсайті MAPI Research Trust PROVIDE™ (Ліон, Франція) [18]. Ці опитувальники використовували виключно після оформлення договору користувача відповідної форми. Респонденти заповнювали опитувальник у день звернення по медичну допомогу з приводу ТВС. Усім пацієнтам та їхнім батькам були надані детальні інструкції щодо заповнення опитувальників, забезпечено достатню кількість часу для їх заповнення та гарантовано абсолютну конфіденційність. Для того щоб мінімізувати перехресну контамінацію отриманих результатів, усім респондентам було наголошено на необхідності самостійно відповідати на запитання. В інструкції до опитувальника наводилися запитання щодо того, наскільки важкою була кожна із наступних ситуацій протягом минулого місяця відповідно до п'ятибальної шкали: 0 = ніколи не важко; 1 = майже ніколи не важко; 2 = іноді важко; 3 = часто важко; 4 = майже завжди важко. Загальну кількість балів після процедури перекодування кожного з п'яти варіантів відповідей розраховували за 100-бальною шкалою (відповідь 0 = 100 балів; відповідь 1 = 75 балів; відповідь 2 = 50 балів; відповідь 3 = 25 балів; відповідь 4 = 0 балів). Чим вищу величину в результаті отримували, тим кращою вважали якість життя. За умови відсутності відповідей на понад 50 % запитань опитувальника підрахунок результатів шкал не виконували.

Загальні базові шкали PedsQL™ 4.0 склалися з 23 запитань і містили 4 шкали: фізичне функціонування (8 запитань), емоційне функціонування (5 запитань),

соціальне функціонування (5 запитань), функціонування в школі (5 запитань). У підсумку обчислювали загальний рахунок фізичного здоров'я (середнє значення 8 запитань шкали фізичного функціонування), загальний рахунок психосоціального здоров'я (середнє значення 15 запитань шкал емоційного та соціального функціонування, функціонування в школі), загальний рахунок якості життя (середнє значення 23 запитань опитувальника) окремо для звіту дитини та батьків.

Модуль впливу на родину PedsQL™ 2.0 складається з 36 запитань, адресованих батькам або опікунам дитини, що дозволяють оцінити якість життя родини через проблеми зі здоров'ям дитини. Він містить 8 шкал: фізичне функціонування (6 запитань), емоційне функціонування (5 запитань), соціальне функціонування (4 запитання), розумове функціонування (5 запитань), спілкування (3 запитання), занепокоєння (5 запитань), повсякденну активність (3 запитання), стосунки в родині (5 запитань). Як результат обчислювали загальний рахунок якості життя батьків (середнє значення 20 запитань шкал фізичного, емоційного, соціального та розумового функціонування), загальний рахунок функціонування родини (середнє значення 8 запитань для шкал повсякденної активності та стосунків у родині), загальний рахунок якості життя родини (середнє значення 36 запитань опитувальника).

Статистичний аналіз результатів цього дослідження здійснювали за допомогою статистичного пакета програми SPSS 12.0 для Windows. Усі дані в групах було визначено на нормальність розподілу шляхом аналізу

Таблиця 1. Демографічні показники та клінічні особливості перебігу нетравматичних несинкопальних ТВС у дітей

Показник	Епілепсія (n = 22)	ПНЕН (n = 18)	Психогенні ТВС (n = 18)	Контрольна група (n = 40)	p
Вік (M ± m), роки	13,6 ± 2,6	11,3 ± 2,8	13,3 ± 2,8	12,5 ± 2,7	0,0533
Хлопці/дівчата (n (%))	10 (45,5)/ 12 (54,5)	10 (55,5)/ 8 (44,5)	4 (22,2)/ 14 (77,8)	17 (42,5)/ 23 (57,5)	0,2247
IMT (M ± m), кг/м ²	20,7 ± 0,5	17,5 ± 0,8*	20,7 ± 0,5	18,9 ± 0,4	0,0066
Вік першого епізоду ТВС (Me (25 %; 75 %)), роки	5,5 (3,0; 11,0)	10,5 (9,0; 14,0)*	14,0 (10,0; 15,0)*	–	0,0001
Кількість епізодів ТВС за життя (Me (25 %; 75 %)), n	30,5 (7,0; 66,0)	1,0 (1,0; 1,0)	3,0 (2,0; 6,0)	–	0,1254
Тривалість останнього пре-ТВС періоду (Me (25 %; 75 %)), хв	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,1 (0,0; 10,0)	–	0,3477
Тривалість останнього ТВС періоду (Me (25 %; 75 %)), хв	5,0 (2,0; 10,0)	5,0 (2,0; 10,0)	6,0 (1,0; 10,0)	–	0,9869
Тривалість останнього пост-ТВС періоду (Me (25 %; 75 %)), хв	120,0 (30,0; 360,0)	60,0 (15,0; 360,0)	180,0 (60,0; 1080,0)	–	0,4795
Calgary Syncope Seizure Score (M ± m), бали	–2,7 ± 0,5 [#]	–2,1 ± 0,6 [#]	–0,3 ± 0,3	0,0 ± 0,0	0,0001
Modified Calgary Syncope Seizure Score (M ± m), бали	4,0 ± 0,4 [#]	3,4 ± 0,5 [#]	0,8 ± 0,6	0,0 ± 0,0	0,0001

Примітки: IMT — індекс маси тіла; ТВС — транзиторні втрати свідомості; ПНЕН — первинні неспровоковані епілептичні напади; M — середнє арифметичне; m — квадратичне відхилення; Me — медіана. Дисперсійний аналіз ANOVA використовували для порівняння безперервних змінних у групах. Критерій хі-квадрат (χ²) Пірсона застосовували для визначення відмінностей показника хлопці/дівчата у групах; * — апостеріорний тест за Тьюкі (p < 0,05) порівняно з групою епілепсії; [#] — апостеріорний тест за Тьюкі (p < 0,001) порівняно з психогенними ТВС і контрольною групою.

ексцесу й асиметрії, тестів Колгормова — Смірнова та Шاپіро — Вілка, аналізу гістограм та нормограм розподілу. Кількісні вимірювання з нормальним розподілом даних відображені як середнє арифметичне (M) $\pm$ середнє квадратичне відхилення (m). Кількісні показники, які за характеристикою розподілу відрізнялися від нормального, подані у вигляді Me (25 %; 75 %), де Me — медіана, 25 % — перший кuartиль (25-й процентиль), 75 % — третій кuartиль (75-й процентиль). Результати якісних вимірювань подані у вигляді числа (n) та відсотків (%). Односторонній дисперсійний аналіз (ANOVA) використовували для порівняння безперервних змінних у більше ніж двох групах. Внутрішньогрупові відмінності оцінювали за допомогою ретроспективного аналізу з використанням непараметричного критерію Тьюкі. Відмінності категоріальних змінних між групами визначали за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Для з'ясування зв'язку між досліджуваними показниками проводили кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Значимість відмінностей вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Деякі демографічні показники та клінічні особливості перебігу ТВС в обстежених групах дітей наведені у табл. 1. Не було виявлено жодної статистично вірогідної різниці у групах пацієнтів щодо віку, статі, кількості епізодів ТВС за життя, тривалості пре-ТВС, ТВС та пост-ТВС симптомів, що дозволило виключити вплив цих факторів на показники якості життя.

Використання педіатричного опитувальника якості життя PedsQL™ 4.0 дозволило встановити низьку якість життя у пацієнтів із епілепсією та психогенними ТВС за результатами самозвіту дітей, а також погіршення якості життя у групі епілепсії за даними проксі-звіту батьків. Перенесений ПНЕН в анамнезі не супроводжувався порушенням якості життя за даними респондентів (табл. 2). Хоча загальний показник функціонування родини, визначений за допомогою модуля впливу на родину PedsQL™ 2.0, у групах пацієнтів із ТВС не відрізнявся від аналогічного серед здорових дітей, усе ж загальний показник якості життя родин та батьків був суттєво знижений у групі епілепсії (табл. 3).

У дітей, що страждали на епілепсією, були виявлені взаємозв'язки між віком на момент обстеження та загальним рахунком фізичного здоров'я ($r = -0,50$; $p = 0,02$), загальним рахунком психосоціального здоров'я ($r = -0,55$; $p = 0,007$), загальним рахунком якості життя ($r = -0,55$; $p = 0,007$) за даними самозвіту. Результати шкали Modified Calgary Syncore Seizure Score також корелювали із загальним рахунком фізичного здоров'я ($r = -0,65$; $p = 0,001$), загальним рахунком психосоціального здоров'я ($r = -0,50$; $p = 0,02$), загальним рахунком якості життя пацієнта ($r = -0,56$; $p = 0,007$), загальним рахунком якості життя батьків ($r = -0,48$; $p = 0,02$) та загальним рахунком якості життя родини ($r = -0,47$; $p = 0,03$).

У групі психогенних ТВС нами були встановлені кореляційні зв'язки між кількістю епізодів ТВС за життя та загальним рахунком психосоціального здоров'я

Таблиця 2. Якість життя в обстежених групах за даними самозвіту дітей та проксі-звіту батьків, бали

Шкали опитувальника PedsQL™ 4.0	Епілепсія (n = 22)	ПНЕН (n = 18)	Психогенні ТВС (n = 18)	Контрольна група (n = 40)	p
Самозвіт дітей					
Фізичне функціонування	67,7 $\pm$ 5,7 [#]	77,4 $\pm$ 3,7	68,8 $\pm$ 5,8	76,3 $\pm$ 2,7	0,0255
Емоційне функціонування	56,4 $\pm$ 4,5	63,4 $\pm$ 4,4	47,5 $\pm$ 5,9	81,6 $\pm$ 13,2	0,1324
Соціальне функціонування	67,3 $\pm$ 6,2	78,9 $\pm$ 4,4	65,8 $\pm$ 6,8	82,3 $\pm$ 2,4	0,0186
Функціонування у школі	47,7 $\pm$ 6,0 [#]	65,0 $\pm$ 4,8	51,7 $\pm$ 5,7 [#]	68,1 $\pm$ 2,7	0,0013
Загальний рахунок фізичного здоров'я	57,1 $\pm$ 5,2 [#]	69,1 $\pm$ 4,0	55,0 $\pm$ 5,5 [#]	77,3 $\pm$ 4,8	0,0057
Загальний рахунок психосоціального здоров'я	60,7 $\pm$ 5,7 [#]	77,4 $\pm$ 3,7	68,8 $\pm$ 5,8	76,3 $\pm$ 2,7	0,0251
Загальний рахунок якості життя	58,4 $\pm$ 5,2 [#]	72,0 $\pm$ 3,6	60,0 $\pm$ 5,3 [#]	77,0 $\pm$ 3,5	0,0044
Проксі-звіт батьків					
Фізичне функціонування	57,8 $\pm$ 5,7 [#]	74,1 $\pm$ 4,4	69,6 $\pm$ 5,7	74,9 $\pm$ 2,7	0,0222
Емоційне функціонування	53,2 $\pm$ 5,5	64,4 $\pm$ 4,3	49,7 $\pm$ 6,0 [#]	67,5 $\pm$ 2,9	0,0107
Соціальне функціонування	61,6 $\pm$ 6,2 [#]	70,3 $\pm$ 4,8	66,8 $\pm$ 6,2	78,1 $\pm$ 2,4	0,0368
Функціонування у школі	45,9 $\pm$ 5,7	60,6 $\pm$ 5,5	55,9 $\pm$ 5,9	61,5 $\pm$ 2,9	0,0664
Загальний рахунок фізичного здоров'я	53,3 $\pm$ 5,4 [#]	65,1 $\pm$ 3,9	57,4 $\pm$ 5,5	69,1 $\pm$ 2,3	0,0142
Загальний рахунок психосоціального здоров'я	57,8 $\pm$ 5,7 [#]	74,1 $\pm$ 4,4	69,7 $\pm$ 5,7	74,9 $\pm$ 2,7	0,0225
Загальний рахунок якості життя	54,9 $\pm$ 5,4 [#]	68,1 $\pm$ 3,6	62,0 $\pm$ 5,1	71,2 $\pm$ 2,1	0,0102

Примітки: ТВС — транзиторні втрати свідомості; ПНЕН — первинні неспровоковані епілептичні напади. Усі показники відображені як середнє арифметичне (M) $\pm$ середнє квадратичне відхилення (m). Дисперсійний аналіз ANOVA використовували для порівняння безперервних змінних у групах; [#] — апостеріорний тест за Тьюкі ($p < 0,010$) порівняно з контрольною групою.

($r = -0,60$; $p = 0,0008$), загальним рахунком якості життя пацієнта ($r = -0,54$; $p = 0,02$). На загальний рахунок якості життя батьків у цій групі респондентів впливали вік дитини на момент обстеження ($r = 0,47$; $p = 0,05$), вік першого епізоду ТВС ($r = 0,49$; $p = 0,04$) та загальний рахунок симптомів Modified Calgary Syncore Seizure Score ($r = 0,52$; $p = 0,03$).

Обговорення

Хронічні захворювання дитячого віку, включно з ТВС, обумовлюють суттєві зміни у всіх сферах життя дитини — у повсякденних справах, емоційному та когнітивному розвитку, формуванні самооцінки та соціальних контактів із іншими людьми [3, 10–12]. Це дослідження було змодельоване таким чином, щоб вивчити вплив епілепсії, ПНЕН та психогенних ТВС на особливості якості життя дітей та функціонування їхніх сімей.

Надійність і валідність української версії загальних базових шкал опитувальника PedsQL™ 4.0 уже була доведена раніше у групах дітей із синкопе [10, 19]. При цьому ми не знайшли жодних вітчизняних досліджень щодо вивчення якості життя дітей з епілепсією та їхніх батьків за допомогою опитувальників PedsQL™ 4.0 та PedsQL™ 2.0. В одному з досліджень, проведеному у Польщі, було показано, що на якість життя дитини з епілепсією впливають такі чинники, як стать, тривалість захворювання, частота нападів та ефективність проведеного лікування [20]. До того ж політерапія епілепсії порівняно з монотерапією асоціюється з низькою якістю життя пацієнтів [11, 21]. J. Riechmann et al. виявили значно нижчі показники якості життя у дітей старшого віку з епілепсією та пояснили це тим, що підлітки все частіше розуміють виражений негативний вплив захворювання на своє життя, краще усвідомлюють перебіг нападів та їх майбутні наслідки [22].

Результати нашого дослідження обґрунтовують погіршення практично усіх сфер якості життя у дітей

з епілепсією за даними самозвіту і/або проксі-звіту батьків — фізичного та соціального функціонування, а також функціонування у школі. При цьому емоційне функціонування у цій групі пацієнтів від здорових дітей вірогідно не відрізнялося. Як пацієнти, так і їхні батьки відмітили найнижчу якість життя в сфері функціонування у школі, що збігається із результатами іншого дослідження у цій сфері [20]. Жодної різниці у загальному рахунку якості життя пацієнтів з епілепсією за даними самозвіту дітей та проксі-звіту батьків виявлено не було ($p > 0,05$). Чим старший був вік дитини на момент обстеження, тим нижчою була її якість життя незалежно від тривалості хвороби. До того ж на якість життя дитини впливали особливості клінічного перебігу епілептичного нападу за результатами оцінювання шкали Modified Calgary Syncore Seizure. Нами не було виявлено жодних взаємозв'язків між якістю життя дитини та її статтю, віком не момент першого епілептичного нападу, кількістю таких нападів за життя та їх тривалістю ($p > 0,05$).

Перший епілептичний напад є тривожною подією, яка змінює життя кожного пацієнта та його родини й супроводжується проблемами не лише емоційного, але і соціального характеру. Дітей та їхні родини можуть турбувати ризики розвитку повторних нападів та нещасних випадків під час них, обмеження способу життя, публічний розголос, особливості здобуття певного фаху чи зміна виду діяльності у майбутньому [23]. Незважаючи на актуальність проблематики вивчення особливостей якості життя дітей після перенесеного ПНЕН, нами не було виявлено жодних наукових фактів цього спрямування. У цьому дослідженні усі показники якості життя дітей із ПНЕН за результатами самозвітів та проксі-звітів батьків відповідали таким у контрольній групі. Більше того, якість життя не корелювала ні з віком, ні зі статтю дитини, ні з тривалістю епізоду ТВС.

У групі психогенних ТВС було виявлено низький показник якості життя пацієнтів через порушення у

Таблиця 3. Вплив основного захворювання на показники якості життя родин у групах обстежених дітей, бали

Шкали опитувальника PedsQL™ 2.0	Епілепсія (n = 22)	ПНЕН (n = 18)	Психогенні ТВС (n = 18)	Контрольна група (n = 40)	p
Фізичне функціонування	50,2 ± 3,9 [#]	60,6 ± 3,8	65,7 ± 5,9	67,9 ± 3,6	0,0197
Емоційне функціонування	47,5 ± 3,9 [#]	57,0 ± 4,1	54,2 ± 5,7	66,9 ± 3,3	0,0056
Соціальне функціонування	58,2 ± 5,7 [#]	64,9 ± 5,4	66,3 ± 6,1	76,2 ± 3,7	0,0483
Розумове функціонування	55,0 ± 5,0 [#]	69,6 ± 5,6	67,5 ± 5,5	75,7 ± 2,9	0,0069
Спілкування	50,0 ± 4,8 [#]	52,8 ± 5,8 [#]	57,4 ± 7,2 [#]	79,4 ± 2,9	0,0001
Занепокоєння	38,8 ± 4,5 [#]	40,2 ± 4,5 [#]	35,8 ± 5,2 [#]	63,2 ± 4,0	0,0001
Повсякденна активність	49,6 ± 4,7	51,9 ± 4,9	63,0 ± 6,7	63,0 ± 4,5	0,1532
Стосунки в родині	54,5 ± 5,3	67,5 ± 6,6	57,2 ± 8,5	72,8 ± 3,6	0,0475
Загальний рахунок якості життя батьків	52,4 ± 4,0 [#]	62,8 ± 4,0	63,3 ± 5,2	71,3 ± 2,9	0,0047
Загальний рахунок функціонування родини	52,6 ± 4,2	61,6 ± 5,3	59,4 ± 7,4	69,1 ± 3,5	0,0768
Загальний рахунок якості життя родини	50,2 ± 3,7 [#]	58,6 ± 3,8	58,1 ± 5,1	70,3 ± 2,9	0,0011

Примітки: ТВС — транзиторні втрати свідомості; ПНЕН — первинні неспровоковані епілептичні напади. Усі показники відображені як середнє арифметичне (M) ± середнє квадратичне відхилення (m). Дисперсійний аналіз ANOVA використовували для порівняння безперервних змінних у групах; [#] — апостеріорний тест за Тьюкі ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою.

сфері функціонування у школі. Хоча проксі-звіт батьків все ж не виявив зниження якості життя у цієї групи обстежених, більшість із них звертали увагу на проблеми емоційного характеру у своїх дітей. Існує достатньо наукових досліджень, присвячених вивченню якості життя у дорослих із психогенними ТВС, однак лише деякі із них проводилися серед дитячого населення. М.Е. Lancman et al. описали значно нижчу якість життя у дітей із психогенними неепілептичними судомами під час нападів порівняно з міжсудомним періодом та зниження показників якості життя у цих підлітків порівняно зі здоровими однолітками [24]. Інші науковці відмітили, що частота нападів і їх тривалість не впливають на показники якості життя дітей із психогенними ТВС [12, 25], а втручання, зосереджені на зменшенні тривоги та депресії, можуть сприяти покращенню якості життя молоді із психогенними ТВС більшою мірою, ніж заходи, спрямовані лише на припинення нападів [12]. У нашому ж дослідженні кількість епізодів психогенних ТВС у дитячому віці обернено пропорційно корелювала із загальним рахунком психосоціального здоров'я та загальним рахунком якості життя пацієнта.

Будь-які епізоди втрати свідомості у дітей є психогенними та соціально-фруструючими факторами, які можуть асоціюватися із погіршенням якості життя їх батьків. А. Rozenztrauch et al. показали, що дитяча епілепсія демонструє значний негативний вплив на якість життя пацієнтів та функціонування їхніх родин [26]. Своєчасне та ефективне спостереження за дітьми із ПНЕН забезпечує ефективне та стійке зниження рівня тривоги батьків після першого неспровокованого нападу [27]. Цікаво, що хоча високий рівень занепокоєння та брак ефективної комунікації був притаманний усім родинам дітей із ТВС, однак саме епілепсія асоціювалася зі зниженням якості життя батьків та родини в цілому. Загальний рахунок якості життя батьків та загальний рахунок якості життя родини були нижчими у тих родин, де у дітей спостерігалися виражені клінічні симптоми епілептичного нападу за даними шкали Modified Calgary Syncope Seizure.

Висновки

Епілепсія та психогенні ТВС мали негативний вплив на якість життя дітей. За даними самозвіту пацієнтів, перебіг епілепсії супроводжувався погіршенням фізичного та психосоціального здоров'я, тоді як психогенні ТВС характеризувалися низькими показниками лише фізичного здоров'я. На якість життя дітей з епілепсією впливали вік та особливості клінічної маніфестації епілептичного нападу, тоді як показники якості життя у дітей із психогенними ТВС залежали від кількості неепілептичних нападів упродовж життя. Перенесений ПНЕН погіршенням якості життя ні дітей, ні батьків не супроводжувався. Лише епілепсія впливала на зниження якості життя батьків та родин у цілому, головним чином через зростання рівня занепокоєння, зниження емоційного функціонування та дефіцит ефективної комунікації між членами родини. Комбінована оцінка якості життя дітьми та їхніми батьками допомагає краще розуміти вплив особливостей перебігу хвороби та її

лікування на життя дитини і її родини з метою надання своєчасної медико-психологічної допомоги.

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

Інформація про фінансування. Дане дослідження було проведено виключно з ініціативи авторів та не було фінансоване жодною установою чи грантом.

Внесок авторів. Ковальчук Т.А. — концепція і дизайн дослідження, збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; Боярчук О.Р. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних.

Подяки. Автори висловлюють подяку проф. J.W. Varni та MAPI Research Institute (Ліон, Франція) за наданий дозвіл використовувати з дослідницькою метою опитувальники якості життя PedsQL™ 4.0, а також PedsQL™ 2.0, модуль впливу на родину. Автори також щиро вдячні усім дітям та їхнім батькам за участь у цьому дослідженні.

Список літератури

1. Maher C.A., Toohey M., Ferguson M. Physical activity predicts quality of life and happiness in children and adolescents with cerebral palsy. *Disabil. Rehabil.* 2016. № 38(9). P. 865-9.
2. Kouzegaran S., Samimi P., Ahanchian H., et al. Quality of Life in Children with Asthma versus Healthy Children. *Open Access Maced J. Med. Sci.* 2018. № 6(8). P. 1413-1418.
3. Ravens-Sieberger U., Karow A., Barthel D., et al. How to assess quality of life in child and adolescent psychiatry. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2014. № 16(2). P. 147-58.
4. Ueda R., Okada T., Kita Y., et al. The quality of life of children with neurodevelopmental disorders and their parents during the Coronavirus disease 19 emergency in Japan. *Sci. Rep.* 2021. № 11. P. 3042.
5. Rosenberg A.R., Orellana L., Ullrich C., et al. Quality of Life in Children With Advanced Cancer: A Report From the PediQUEST Study. *J. Pain Symptom Manage.* 2016. № 52(2). P. 243-53.
6. Hordijk J., Verbruggen S., Vanhorebeek I., et al. Health-related quality of life of children and their parents 2 years after critical illness: pre-planned follow-up of the PEPaNIC international, randomized, controlled trial. *Crit. Care.* 2020. № 24(1). P. 347.
7. Ellzey A., Valentine K.J., Hagedorn C., et al. Parent perceptions of quality of life and healthcare satisfaction for children with medical complexity. *J. Pediatr. Rehabil. Med.* 2015. № 8(2). P. 97-104.
8. Anderson J.B., Czossek R.J., Knillans T.K., et al. The effect of paediatric syncope on health-related quality of life. *Cardiol. Young.* 2012. № 22(5). P. 583-8.
9. Grimaldi Capitello T., Fiorilli C., Placidi S., et al. What factors influence parents' perception of the quality of life of children and adolescents with neurocardiogenic syncope? *Health Qual. Life Outcomes.* 2016. № 14. P. 79.
10. Kovalchuk T. Validation of the Ukrainian version of the PedsQL™ 4.0 generic core scales in children and adolescents with vasovagal syncope. *Pediatr. Pol.* 2020. № 95. P. 112-20.
11. Nadkarni J., Jain A., Dwivedi R. Quality of life in children with epilepsy. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2011. № 14(4). P. 279-82.
12. Flewelling K.D., Koehler A., Shaffer J., Dill E.J. Correlates of health-related quality of life in youth with psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure.* 2020. № 83. P. 203-207.
13. Varni J.W., Sherman S.A., Burwinkle T.M., et al. The PedsQL Family Impact Module: preliminary reliability and validity. *Health Qual. Life Outcomes.* 2004. № 2. P. 55.

14. Brignole M., Moya A., J. de Lange F., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*. 2018. № 39(21). P. 1883-1948.
15. Tanaka H., Fujita Y., Takenaka Y., et al. Task Force of Clinical Guidelines for Child Orthostatic Dysregulation, Japanese Society of Psychosomatic Pediatrics. Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. *Pediatrics International*. 2009. №51(1). P. 169-179.
16. Zou R., Wang S., Zhu L., et al. Calgary score and modified Calgary score in the differential diagnosis between neurally mediated syncope and epilepsy in children. *Neurological Sciences*. 2017. № 38 (1). P. 143-149.
17. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014. № 55(4). P. 475-82.
18. <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/pediatric-quality-of-life-inventory>.
19. Ковальчук Т.А. Вплив вазовагальних синкопе дитячого віку на показники якості життя, пов'язаної зі здоров'ям. Актуальні питання педіатрії, акушерства і гінекології. 2020. № 2. С. 6-13.
20. Talarska D., Michalak M., Talarska P. The quality of life of children with epilepsy in Poland — the opinion of children and their parents. *Journal of Epileptology*. 2016. № 24(2). P. 105.
21. Karnavat P.K., Hegde A.U., Kulkarni S.D. Quality of Life in Children with Epilepsy in Private and Public Tertiary Care Centers in India. *International Journal of Epilepsy*. 2018. № 5. P. 28-37.
22. Riechmann J., Laurent M., Rainer B., et al. Quality of life and correlating factors in children, adolescents with epilepsy, and their caregivers: A cross-sectional multicenter study from Germany. *Seizure*. 2019. № 69. P. 92-98.
23. Jiménez-Villegas M.J., Lozano-García L., Carrizosa-Moog J. Update on first unprovoked seizure in children and adults: A narrative review. *Seizure*. 2021. № 90. P. 28-33.
24. Lancman M.E., Asconape J.J., Graves S., et al. Psychogenic Seizures in Children — long-term analysis of 43 cases. *J. Child Neurol*. 1994. № 9(4). P. 404-407.
25. Akdemir D., Uzun O., Pehlivanurk Ozsungur B., et al. Health-related quality of life in adolescents with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*. 2013. № 29(3). P. 516-520.
26. Rozensztrauch A., Koltuniuk A. The Quality of Life of Children with Epilepsy and the Impact of the Disease on the Family Functioning. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022. № 19(4). P. 2277.
27. Klotz K.A., Ozcan J., Sag Y., et al. Anxiety of families after first unprovoked or first febrile seizure — A prospective, randomized pilot study. *Epilepsy Behav*. 2021. № 122. P. 108120.

Отримано/Received 06.01.2023

Рецензовано/Revised 12.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 13.01.2023 ■

Information about authors

T. Kovalchuk, MD, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Maydan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: tetianakovalchuk@gmail.com, phone: +380 (67) 253 63 22; <https://orcid.org/0000-0003-2455-3278>

O. Boyarchuk, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery at I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: boyarchuk@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>

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. The study was conducted on the initiative of the author and wasn't covered by any funding source.

Authors' contribution. T.A. Kovalchuk — concept and design of the study, collection and processing of materials, analysis of the obtained data, writing the text; O.R. Boyarchuk — concept and design of the study, analysis of the obtained data.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to Prof. Varni J.W. and the MAPI Research Institute (Lyon, France) for permission to use the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales and the PedsQL™ 2.0 Family Impact Module for research purposes. The authors are also grateful to all the children and their parents for participating in this study.

T.A. Kovalchuk, O.R. Boyarchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

Quality of life indicators in children with non-traumatic and non-syncopal transient loss of consciousness and their families

Abstract. Background. There are extremely limited research on the quality of life in children with non-traumatic and non-syncopal transient loss of consciousness (TLOC), which does not sufficiently reflect the impact of epilepsy, first unprovoked epileptic seizure or psychogenic TLOC on the parental quality of life and family functioning. The purpose was to provide a comparative analysis of quality of life in children with non-traumatic and non-syncopal TLOC, as well as to study the impact of these diseases on the family quality of life. **Materials and methods.** Twenty-two patients with epilepsy, 18 with first unprovoked epileptic seizure, and 18 with psychogenic TLOC aged 8–17 years were examined. The control group consisted of 40 apparently healthy children. Quality of life in children and their parents was assessed using the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales (child report, adolescent report, parent report), and the PedsQL™ 2.0 Family Impact Module (parent report). **Results.** Epilepsy and psychogenic TLOC have a negative impact on the quality of life of children. Epilepsy was accompanied by deterioration of physical (57.1 ± 5.2 ; 77.3 ± 4.8 points) and psychosocial health (60.7 ± 5.7 ; 76.3 ± 2.7 points), while psychogenic TLOC were characterized by only low physical health (55.0 ± 5.5 ;

77.3 ± 4.8 points) according to patient self-reports ($p < 0.01$). The quality of life of children with epilepsy was influenced by age ($r = -0.55$; $r = 0.007$) and features of clinical manifestation of the epileptic seizure ($r = -0.56$; $r = 0.007$). The number of previous non-epileptic seizures had an impact on quality of life among patients with psychogenic TLOC ($r = -0.60$; $r = 0.0008$). The first unprovoked epileptic seizure was not accompanied by quality of life deterioration among children and parents. Only epilepsy was associated with a decrease in the quality of life of parents and family as a whole, mainly due to an increased anxiety (38.8 ± 4.5 ; 63.2 ± 4.0 points), a decrease in emotional functioning (47.5 ± 3.9 ; 66.9 ± 3.3 points), a lack of effective communication between family members (50.0 ± 4.8 ; 79.4 ± 2.9 points); $p < 0.01$. **Conclusions.** The combined evaluation of quality of life in children and their parents helps better understand the impact of disease course peculiarities and treatment on the child's and his family's quality of life in order to provide timely medical and psychological assistance.

Keywords: epilepsy; first unprovoked epileptic seizures; psychogenic transient loss of consciousness; quality of life; children; parents

Тимошина О.В., Овчаренко Л.С., Вертегел А.О., Самохін І.В., Кряжев О.В.
Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»,
м. Запоріжжя, Україна

Комплексна оцінка деяких параметрів фагоцитозу у дітей віком 2–5 років залежно від частоти захворюваності на гострі респіраторні інфекції

Резюме. Актуальність. Після зараження респіраторними вірусами спостерігається підвищена продукція прозапальних цитокінів, включно з фактором некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкіном (IL) 6, IL-1 β , які призводять до перехресної активації нейроендокринної імунної системи, що здатно погіршувати фагоцитоз з підвищенням захворюваності на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ), формуючи порочне коло. **Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностики імунних порушень при частих ГРЗ у дітей віком 2–5 років шляхом порівняльного аналізу даних, отриманих на підставі дослідження деяких параметрів фагоцитозу, сироваткових рівнів прозапальних цитокінів та продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 60 дітей віком від 2 до 5 років, з яких було сформовано 2 групи: 1) діти, які часто хворіють на гострі інфекційні захворювання респіраторного тракту ($n = 30$); 2) діти, які хворіють на гострі інфекційні захворювання респіраторного тракту менше ніж 6 разів на рік ($n = 30$). **Результати.** Серед дітей 1-ї групи була збільшена частота реєстрації низьких показників фагоцитарного числа (на 60,0 %, $p < 0,05$), фагоцитарного індексу (на 56,0 %, $p < 0,05$), індексу завершеності фагоцитозу (на 70,0 %, $p < 0,05$), стимульованого стафілококом НСТ-тесту (на 50,0 %, $p < 0,05$) та високих показників спонтанного НСТ-тесту (на 43,3 %, $p < 0,05$), вмісту у сироватці крові інтерлейкіну-1 β (на 46,7 %, $p < 0,05$), інтерлейкіну-6 (на 43,3 %, $p < 0,05$), інтерлейкіну-10 (на 30,0 %, $p < 0,05$), ФНП- α (на 46,7 %, $p < 0,05$); відзначалося збільшення співвідношення інтерлейкіну-6/-10 в 2 та більше рази, високих показників гідроперекисів ліпідів (на 80,0 %, $p < 0,05$), дієнових кон'югат (на 80,0 %, $p < 0,05$), малонового діальдегіду (на 76,7 %, $p < 0,05$), дієнових кетонів (на 76,7 %, $p < 0,05$), шифових основ (на 76,7 %, $p < 0,05$). **Висновки.** Діти віком 2–5 років, які часто хворіють на ГРЗ, мають особливості поглинальної, цитокініндукуючої й метаболічної функцій фагоцитозу, що проявилось у збільшенні сироваткової концентрації прозапальних цитокінів та продуктів усіх стадій перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран.

Ключові слова: діти; фагоцитоз; цитокіни; пероксидація; імунітет

Вступ

Розглядаючи питання ефективності першої лінії захисту дітей від будь-яких інфекційних агентів, завжди потрібно брати до уваги стан фагоцитозу, адже механізми набутого імунітету в дитячому віці знаходяться ще у стадії формування та не можуть відігравати провідної ролі в протиінфекційному захисті. Більше того, саме

адекватність фагоцитарного процесу й сприятиме в подальшому формуванню адаптивної імунної пам'яті. Фагоцитоз мікробів мікронного розміру є прерогативою спеціалізованих клітин вродженого імунітету, а саме нейтрофілів, макрофагів, моноцитів та дендритних клітин, які часто називають «професійними фагоцитами» [1].

Загалом фагоцитоз — надзвичайно складний процес, що вимагає одночасної організації клітинної мембрани, цитоскелета, рецепторів та різних сигнальних молекул. Ключовою метою фагоцитозу є ліквідація патогенних мікроорганізмів. Фагоцити реалізують широкий спектр механізмів знищення, які дозволяють впоратися з переважною більшістю патогенів. Один із цих механізмів полягає у продукції активних форм кисню всередині фагосоми [2].

Безпосередньо вроджений імунітет людини діє в двох компартментах: екстраваскулярному (тканини) і внутрішньосудинному (кровообіг). У відносно статичних середовищах (тканини, лімфатичні вузли) бактерії знищуються фагоцитами; у динамічних середовищах (кров) бактерії гинуть від токсичної дії процесів пероксидації завдяки кисню, що виділяється з оксигемоглобіну еритроцитів, формуючи так званий окиснювальний стрес [3].

На жаль, окрім позитивних ефектів, окиснювальний стрес відіграє важливу роль у розвитку багатьох патологічних процесів. При гострих респіраторних захворюваннях (ГРЗ) реакція на окиснювальний стрес у дихальних шляхах, яка є результатом дисбалансу між виробленням активних форм кисню (прооксидациєю) та антиоксидантним захистом, викликає надлишкове вироблення окиснювача і пригнічує експресію антиоксидантних ферментів. Це веде до експресії ключових прозапальних медіаторів, таких як цитокіни та хемокіни, підтримуючи тривалі деструктивні процеси [4].

Таким чином, після інфікування вірусами спостерігається підвищення продукції прозапальних цитокінів, включно з фактором некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкіном (ІЛ) 6, ІЛ-1 β , які призводять до перехресної активації нейроендокринної імунної системи з подальшим вивільненням глюкокортикоїдів, що здатно погіршувати імунну відповідь з підвищенням захворюваності на ГРЗ, формуючи порочне коло [5].

Саме тому при частих ГРЗ у дітей дослідження стану фагоцитозу у комплексі з рівнем прозапальних цитокінів та активності системи пероксидації є важливим не тільки для розуміння шляхів формування рекурентної захворюваності, але й для своєчасного ефективного запобігання їй.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики імунних порушень при частих ГРЗ у дітей віком 2–5 років шляхом порівняльного аналізу даних, отриманих на підставі дослідження деяких параметрів фагоцитозу, сироваткових рівнів прозапальних цитокінів та продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 60 дітей віком від 2 до 5 років, з яких було сформовано 2 групи: 1) діти, які часто хворіють на гострі інфекційні захворювання респіраторного тракту ($n = 30$); 2) діти, які хворіють на гострі інфекційні захворювання респіраторного тракту менше ніж 6 разів на рік ($n = 30$).

Визначення «часті повторні респіраторні інфекції» у дітей базувалося на таких міжнародних критеріях: 1) більше ніж 6 епізодів інфекцій дихальних шляхів

протягом 1 року; 2) більше ніж 1 епізод інфекції верхніх дихальних шляхів на місяць у період з вересня по квітень; 3) понад 3 епізоди інфекції нижніх дихальних шляхів протягом одного року [6].

Діти в групах спостереження були порівнянні за віком, статтю, тривалістю та тяжкістю хвороби, супутньою патологією. Клінічний метод складався з оцінки анамнезу, фенотипової характеристики дитини, загальноклінічних методів обстеження.

Кров для дослідження стану імунної системи брали з кубітальної вени вранці натще. Обстеження проводилось в міській лабораторії клінічної імунології КНП «Міська дитяча лікарня № 1» Запорізької міської ради (свідцтво про атестацію № 004313 від 21.08.2020 р.). Вивчення показників фагоцитозу здійснювалося методом відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) — спонтанного та стимульованого (антигеном *Staphylococcus*), розрахунку фагоцитарного числа, індексу завершеності фагоцитозу. Референтні показники визначалися за сертифікованими нормативами лабораторії, де проводилися дослідження, та викладені у локальних протоколах з імунодіагностики у дітей КНП «Міська дитяча лікарня № 1» Запорізької міської ради.

Кількісне визначення концентрації інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α , продуктів ПОЛ (гідроперекисів ліпідів, дієнових кон'югат, малонового діальдегіду (МДА), дієнових кетонів, шифових основ) у крові проводилося методом імуноферментного аналізу на фотометрі-аналізаторі Humagreader SINGLE (Німеччина). Референтні показники визначалися за сертифікованими нормативами лабораторії, де проводилися дослідження, та викладені у локальних протоколах з імунодіагностики у дітей КНП «Міська дитяча лікарня № 1» Запорізької міської ради.

Для статистичної обробки отриманих результатів використовувався кутовий критерій Фішера ϕ (для порівняння двох вибірок за частотою виявлення відхилень сироваткового вмісту показників, що досліджуються). Для оцінки ймовірності того, що за наявності виявленого відхилення дитина матиме часту захворюваність на ГРЗ, використовувався метод розрахунку відношення шансів (ВШ). Значення ВШ від 0 до 1 відповідали зниженню ймовірності, більше ніж 1 — її збільшенню, ВШ, що дорівнює 1, означало відсутність відмінностей.

Дослідження було проведене відповідно до етичних принципів медичного дослідження, проведеного на людях, які були прийняті Гельсінською декларацією, і принципів якісної клінічної практики (GCP).

Результати

Для оцінки частоти виникнення відхилень параметрів фагоцитозу в сироватці крові у дітей дошкільного віку було встановлено кількість пацієнтів віком 2–5 років, у яких вони реєструвалися. Дані наведені в табл. 1.

Наведені в табл. 1 дані щодо частоти виникнення відхилень параметрів фагоцитозу демонструють, що серед дітей, які хворіють на ГРЗ більше ніж 6 разів на рік, статистично значимо збільшується частота реє-

страції низьких показників фагоцитарного числа (на 60,0 %, $p < 0,05$), фагоцитарного індексу (на 56,0 %, $p < 0,05$), індексу завершеності фагоцитозу (на 70,0 %, $p < 0,05$), стимульованого стафілококом НСТ-тесту (на 50,0 %, $p < 0,05$) та високих показників спонтанного НСТ-тесту (на 43,3 %, $p < 0,05$). Отримані результати продемонстрували існування високої ймовірності (відношення шансів) того, що збільшення частоти захворюваності на ГРЗ асоційоване з наявністю відхилень показників фагоцитозу від референтних значень.

Результати дослідження рівня цитокінів, що синтезуються макро- та мікрофагоцитарними клітинами, у дітей 1-ї та 2-ї груп спостереження наведені у табл. 2.

Дані, які наведені у табл. 2, вказують, що серед дітей, які хворіють на ГРЗ більше ніж 6 разів на рік, статистично значимо збільшується частота реєстрації високих показників вмісту у сироватці крові інтерлейкіну-1 β (на 46,7 %, $p < 0,05$), інтерлейкіну-6 (на 43,3 %, $p < 0,05$), інтерлейкіну-10 (на 30,0 %, $p < 0,05$), ФНП- α (на 46,7 %, $p < 0,05$). У дітей 1-ї групи частіше реєструвалося збільшення співвідношення інтерлейкіну-6/-10 в 2 та більше рази.

Було встановлено існування високої ймовірності (відношення шансів) того, що збільшення частоти захворюваності на ГРЗ у дітей асоційоване з наявністю збільшення сироваткового вмісту досліджуваних цитокінів щодо референтних значень.

Для оцінки частоти виникнення відхилень параметрів ПОЛ у сироватці крові було встановлено кількість

дітей 1-ї та 2-ї груп, у яких вони реєструвалися. Дані наведені в табл. 3.

Наведені в табл. 3 дані щодо частоти виникнення відхилень параметрів ПОЛ демонструють, що серед дітей, які хворіють на ГРЗ більше ніж 6 разів на рік, статистично значимо збільшується частота реєстрації високих показників гідроперекисів ліпідів (на 80,0 %, $p < 0,05$), дієнових кон'югат (на 80,0 %, $p < 0,05$), МДА (на 76,7 %, $p < 0,05$), дієнових кетонів (на 76,7 %, $p < 0,05$), шифових основ (на 76,7 %, $p < 0,05$).

Отримані результати продемонстрували існування високої ймовірності того, що збільшення частоти захворюваності на ГРЗ асоційоване з наявністю збільшення рівня показників ПОЛ щодо референтних значень.

Обговорення

Підвищена захворюваність на ГРЗ дітей дошкільного віку розглядається як один з етапів становлення адаптивного імунітету, але попри все викликає занепокоєння як батьків, так і спеціалістів — які межі нормального процесу й коли потрібно використовувати запобігаючи або захисні заходи. Фізіологічним початковим етапом формування адекватної імунної відповіді є процес фагоцитозу (поглинання клітинами твердих частинок) [1], простий за своїм призначенням, але дуже складний та важливий в імуногенезі, який вимагає одночасної організації клітинної мембрани, цитоскелета,

Таблиця 1. Кількість дітей віком 2–5 років з відхиленнями параметрів фагоцитозу

Діапазон величини показника	Група 1 (n = 30), n (%)	Група 2 (n = 30), n (%)	ВШ, 95% ДІ
Фагоцитарне число			
Вище від норми (≥ 11 %)	0	1 (3,3)	21,00 (5,05–87,38)
У межах норми (5–10 %)	9 (30,0)	26 (86,7)	
Нижче від норми (≤ 4 %)	21 (70,0)*	3 (10,0)	
Фагоцитарний індекс			
Вище від норми (≥ 81 %)	0	0	15,55 (3,81–63,36)
У межах норми (60–80 %)	11 (36,3)	27 (90,0)	
Нижче від норми (≤ 59 %)	19 (66,7)*	3 (10,7)	
Індекс завершеності фагоцитозу			
У межах норми (> 1)	4 (13,3)	26 (86,7)	42,25 (9,53–187,23)
Нижче від норми (< 1)	26 (83,3)*	4 (13,3)	
НСТ-тест (спонтанний)			
Вище від норми (≥ 27 %)	28 (93,3)*	15 (50,0)	14,00 (2,82–69,56)
У межах норми (12–26 %)	2 (6,7 %)	15 (50,0)	
Нижче від норми (≤ 11 %)	0	0	
НСТ-тест (стимульований стафілококом)			
Вище від норми (≥ 51 %)	6 (20,0)	4 (13,3)	
У межах норми (40–50 %)	7 (23,3)	24 (80,0)	
Нижче від норми (≤ 39 %)	17 (56,7)*	2 (6,7)	18,31 (3,67–91,23)

Примітка: * — вірогідність відмінностей від показників групи 2 ($p < 0,05$).

рецепторів та різних сигнальних молекул з наступним знищенням патогенних мікроорганізмів [2, 7].

Проведене нами дослідження продемонструвало, що діти віком 2–5 років, які часто хворіють на ГРЗ, мають особливості не тільки поглинальної функції фагоцитозу, а й цитокініндукуючої й метаболічної, що проявлялося у збільшенні сироваткової концентрації прозапальних цитокінів та продуктів усіх стадій перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран. При тривалому збереженні цього процесу такий стан провокує пошкодження фізіологічного оточення для формування імунної відповіді з ризиком не тільки збереження підвищеної інфекційної захворюваності, але й розвитку імунопатологічних станів, зокрема автозапальних, автоімунних [8].

Збільшення рівнів прозапальних цитокінів, включно з фактором некрозу пухлини α , інтерлейкіном-6, -1 β , співвідношенням ІЛ-6 та ІЛ-10, у дітей 2–5 років при частій захворюваності на ГРЗ саме й створює такі складні прозапальні умови для зберігання тривалого імунопатологічного процесу та його погіршення, що також реєструвалося у дорослих пацієнтів при респіраторних інфекціях у дослідженні С.Г. Leandro et al. (2020) як «синдром вивільнення цитокінів» [5].

Посилення ж системної прооксидатії посилює експресію прозапального ІЛ-1 β у дітей 1-ї групи і може погіршувати функції фагоцитарних клітин та знижувати

їхню фагоцитарну здатність [9], що ми й бачили при її дослідженні.

Також підвищення сироваткового рівня МДА пригнічує активність сироваткового лізоциму та фагоцитоз із помітним зростанням рівнів інтерлейкінів (ІЛ-1 β та ІЛ-6) [10]. Крім того, підвищення рівня МДА у пацієнтів з респіраторною патологією впливає на показники функції зовнішнього дихання (знижує), що погіршує прогноз щодо перебігу хвороб органів дихання [11].

Загалом прооксидатія та підвищення ПОЛ обмежували імунну відповідь дітей 1-ї групи з порушенням продукції захисних сполук, щоб компенсаторно зменшити прозапальний потенціал [12]. Це загрожувало подальшим порушенням механізмів фагоцитозу, посиленням автоінтоксикації та реакцій гіперчутливості негайного типу [13].

Отже, встановлені у дітей 1-ї групи порушення функціонування фагоцитозу є негативними для організму та у подальшому здатні сприяти перетворенню фізіологічної вікової транзиторної імунної недостатності у вторинну, що потребує пильної уваги.

Висновки

Таким чином, дослідженням встановлено, що діти віком 2–5 років, які часто хворіють на ГРЗ, мають особливості поглинальної, цитокініндукуючої й метаболічної функцій фагоцитозу, що проявилось у збільшен-

Таблиця 2. Кількість дітей 1-ї та 2-ї груп спостереження з відхиленнями рівнів цитокінів у сироватці крові

Діапазон величини показника	Група 1 (n = 30), n (%)	Група 2 (n = 30), n (%)	ВШ, 95% ДІ
Інтерлейкін-1β			
Вище від норми (≥ 5,01 пг/мл)	15 (50,0)*	1 (3,3)	29,00 (3,48–241,14)
У межах норми (0,02–5,00 пг/мл)	15 (50,0)	29 (96,7)	
Нижче від норми (≤ 0,01 пг/мл)	0	0	
Інтерлейкін-6			
Вище від норми (≥ 7,01 пг/мл)	16 (53,3)*	3 (10,0)	10,29 (2,56–41,37)
У межах норми (0,02–7,00 пг/мл)	14 (46,7)	27 (90,0)	
Нижче від норми (≤ 0,01 пг/мл)	0	0	
Інтерлейкін-10			
Вище від норми (≥ 9,11 пг/мл)	12 (40,0)*	3 (10,7)	6,00 (1,48–24,30)
У межах норми (3,31–9,10 пг/мл)	18 (60,0)	26 (86,7)	
Нижче від норми (≤ 3,30 пг/мл)	0	1 (3,3)	
Фактор некрозу пухлини α			
Вище від норми (≥ 8,22 пг/мл)	18 (60,0)*	4 (13,3)	9,75 (2,71–35,11)
У межах норми (0,20–8,21 пг/мл)	12 (40,0)	26 (86,7)	
Нижче від норми (≤ 0,19 пг/мл)	0	0	
Співвідношення сироваткових концентрацій інтерлейкіну-6 та -10			
1,0–2,0	16*	29	0,03 (0,01–0,33)
2,01–5,0	14*	1	25,38 (3,05–211,11)
Більше ніж 5,01	0	0	–

Примітка: * — вірогідність відмінностей від показників групи 2 ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Кількість дітей 1-ї та 2-ї груп спостереження з відхиленнями параметрів ПОЛ

Діапазон величини показника	Група 1 (n = 30), n (%)	Група 2 (n = 30), n (%)	ВШ, 95% ДІ
Гідроперекиси ліпідів			
Вище від норми ($\geq 3,21$ ДД ₂₃₃ /л)	28 (93,3)*	4 (13,3)	91 (15,36–539,28)
У межах норми ($3,03 \pm 0,17$ ДД ₂₃₃ /л)	2 (6,7)	26 (86,7)	–
Нижче від норми ($\leq 3,02$ ДД ₂₃₃ /л)	0	0	–
Дієнові кон'югати			
Вище від норми ($\geq 0,841$ ДД ₂₃₃ /мг)	27 (90,0)*	3 (10,0)	81 (14,99–437,62)
У межах норми ($0,801 \pm 0,039$ ДД ₂₃₃ /мг)	3 (10,0)	27 (90,0)	–
Нижче від норми ($\leq 0,762$ ДД ₂₃₃ /мг)	0	0	–
МДА			
Вище від норми ($\geq 3,66$ мкмоль/л)	26 (86,7)*	3 (10,0)	42,25 (9,53–187,22)
У межах норми ($3,38 \pm 0,27$ мкмоль/л)	4 (13,3)	26 (86,7)	–
Нижче від норми ($< 3,11$ мкмоль/л)	0	1 (3,3)	0
Дієнові кетони			
Вище від норми ($\geq 4,12$ ДД ₂₇₃ /л)	28 (93,3)*	5 (16,7)	70,00 (12,45–393,37)
У межах норми ($3,76 \pm 0,35$ ДД ₂₇₃ /л)	2 (6,7)	25 (83,3)	–
Нижче від норми ($\leq 3,40$ ДД ₂₇₃ /л)	0	0	–
Шифові основи			
Вище від норми ($\geq 17,11$ ум.од.)	26 (86,7)*	3 (10,0)	58,50 (11,92–287,13)
У межах норми ($16,00 \pm 1,10$ ум.од.)	4 (13,3)	26 (86,7)	–
Нижче від норми ($\leq 14,90$ ум.од.)	0	1 (3,3)	0

Примітка: * – вірогідність відмінностей від показників групи 2 ($p < 0,05$).

ні сироваткової концентрації прозапальних цитокінів та продуктів усіх стадій перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран. При тривалому перебігу це здатно призводити до формування вторинної імунної недостатності з ризиком збереження підвищеної інфекційної захворюваності та розвитку імунопатологічних станів, зокрема автозапальних, автоімунних.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не має окремого додаткового фінансування та проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та неонатології Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» «Клінічні та імуноендокринні особливості формування та перебігу запальних захворювань органів дихання у дітей з дисбалансом центральних та автономних механізмів нейрогенної регуляції» (номер державної реєстрації 0117U004385).

Список літератури

1. Jaumouillé V., Waterman C.M. Physical constraints and forces involved in phagocytosis. *Frontiers in Immunology*. 2020. 11. 1097. doi. [org/10.3389/fimmu.2020.01097](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01097).

2. Hallett M.B. Molecular and Cellular Biology of Phagocytosis. Springer Nature Switzerland AG 2020. 189 p. doi.org/10.1007/978-3-030-40406-2.
3. Minasyan H. Phagocytosis and oxycytosis: two arms of human innate immunity. Immunologic Research. 2018. 66(2). 271-280. doi.org/10.1007/s12026-018-8988-5.
4. Hosakote Y.M., Rayavara K. Respiratory syncytial virus-induced oxidative stress in lung pathogenesis. Oxidative Stress in Lung Diseases. 2020. 297-330. doi: 10.1007/978-981-32-9366-3_13.
5. Leandro C.G., Ferreira E., Silva W.T., Lima-Silva A.E. Covid-19 and Exercise-Induced Immunomodulation. Neuroimmunomodulation. 2020. 27(1). 75-78. doi: 10.1159/000508951.
6. Cuppari C., Colavita L., Miraglia Del Giudice M., Chimenz R., Salpietro C. Recurrent respiratory infections between immunity and atopy. Pediatric Allergy and Immunology. 2020. 31. 19-21. doi.org/10.1111/pai.13160.
7. Uribe-Querol E., Rosales C. Phagocytosis: our current understanding of a universal biological process. Frontiers in Immunology. 2020. 1. 1066. doi.org/10.3389/fimmu.2020.01066.
8. Kumar V. Phagocytosis: Phenotypically Simple Yet a Mechanistically Complex Process: Phagocytosis is a very complex but crucial process playing a pivotal role in embryonic development and host defense to maintain immune homeostasis. International Reviews of Immunology. 2020. 39(3). 118-150. doi.org/10.1080/08830185.2020.1732958.
9. Xu J., Gong Y., Sun Y., Cai J., Liu Q., Bao J. et al. Impact of selenium deficiency on inflammation, oxidative stress, and phagocytosis

in mouse macrophages. *Biological Trace Element Research*. 2020. 194(1). 237-243. doi.org/10.1007/s12011-019-01775-7.

10. El Euony O.I., Elblehi S.S., Abdel-Latif H.M., Abdel-Daim M.M., El-Sayed Y.S. Modulatory role of dietary *Thymus vulgaris* essential oil and *Bacillus subtilis* against thiamethoxam-induced hepatorenal damage, oxidative stress, and immunotoxicity in African catfish (*Clarias garipenus*). *Environmental Science and Pollution Research*. 2020. 27(18). 23108-23128. doi.org/10.1007/s11356-020-08588-5.

11. Liu J., Chen X., Qiu X., Zhang H., Lu X., Li H. et al. Association between exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and lipid peroxidation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Science of The Total Environment*. 2021. 780. 146660. doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146660.

12. Biller J.D., Takahashi L.S. Oxidative stress and fish immune system: phagocytosis and leukocyte respiratory burst activity. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2018. 90. 3403-3414. doi: 10.1590/0001-3765201820170730.

13. Sokolovskaya I., Maryukhnich N., Zarytska V., Kyrpychenko O., Nechiporenko V., Pozdnyakova O. et al. The state of lipid exchange and thrombotic link of hemostasis in patients with chronic non-specific inflammatory diseases of genitals. *French-Ukrainian Journal of Chemistry*. 2019. 7(1). 34-45. doi.org/10.17721/fujcV7I1P34-45.

Отримано/Received 09.01.2023

Рецензовано/Revised 16.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 17.01.2023 ■

Information about authors

O.V. Tymoshyna, Aspirant of the Department of Pediatrics and Neonatology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", e-mail: olechka88884@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8636-8532

L. Ovcharenko, MD, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", e-mail: ovcharenko1607ls@gmail.com, zmapo35@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-9711-1329

A.O. Verthehel, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", e-mail: vertegel.a@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6314-1826

I.V. Samokhin, Candidate of Medical Sciences, Docent of the Department of Pediatrics and Neonatology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", e-mail: siv317.ua@gmail.com

O.V. Kryazhev, Candidate of Medical Sciences, Docent of the Department of Pediatrics and Neonatology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", e-mail: kryazhev76@gmail.com

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

Information about funding. The study does not have separate additional funding and was conducted as part of the research work of the Department of Pediatrics and Neonatology of the State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine" named "Clinical and immunoendocrine features of the formation and course of inflammatory respiratory diseases in children with an imbalance of central and autonomous mechanisms of regulation" (state registration number 0117U004385).

O.V. Tymoshyna, L.S. Ovcharenko, A.O. Verthehel, I.V. Samokhin, O.V. Kryazhev

State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine",
Zaporizhzhia, Ukraine

Comprehensive evaluation of some phagocytosis parameters in children aged 2–5 years, depending on the incidence of acute respiratory infections

Abstract. Background. After respiratory virus infection, there is an increased production of pro-inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor (TNF) α , interleukin (IL) 6, IL-1 β that leads to cross-activation of the neuroendocrine immune system, which can impair phagocytosis with an increase in the incidence of upper respiratory tract infections (URTI), forming a vicious circle. The aim: to increase the effectiveness of diagnosing immune disorders in children aged 2–5 years with recurrent URTI by means of a comparative analysis of data obtained based on the study of some parameters of phagocytosis, serum levels of pro-inflammatory cytokines and lipid peroxidation products. **Materials and methods.** Sixty children aged from 2 to 5 years were under observation, two groups were formed: 1) patients with recurrent URTI ($n = 30$); 2) children who suffer from URTI less than 6 times a year ($n = 30$). **Results.** The children of group 1 had increased frequency of registration of low indicators of the phagocytic number (by 60.0 %, $p < 0.05$), phagocytic index (by

56.0 %, $p < 0.05$), and the index of completion of phagocytosis (by 70.0 %, $p < 0.05$), Staphylococcus-stimulated nitroblue tetrazolium test (by 50.0 %, $p < 0.05$) and high indicators of spontaneous nitroblue tetrazolium test (by 43.3 %, $p < 0.05$), high serum levels of IL-1 β (by 46.7 %, $p < 0.05$), IL-6 (by 43.3 %, $p < 0.05$), IL-10 (by 30.0 %, $p < 0.05$), TNF- α (by 46.7 %, $p < 0.05$), an increase in the ratio of IL-6/IL-10 by 2 or more times, high levels of lipid hydroperoxides (by 80.0 %, $p < 0.05$), diene conjugates (by 80.0 %, $p < 0.05$), malondialdehyde (by 76.7 %, $p < 0.05$), diene ketones (by 76.7 %, $p < 0.05$), Schiff bases (by 76.7 %, $p < 0.05$).

Conclusions. Children aged 2–5 years with recurrent URTI have features of absorptive, cytokine-inducing and metabolic functions of phagocytosis, which was manifested in an increase in the serum concentration of pro-inflammatory cytokines and products of all stages of lipid peroxidation of cell membranes.

Keywords: children; phagocytosis; cytokines; peroxidation; immunity

Рівень особистісної тривожності та соматизації у дітей з синдромом подразненого кишечника

Резюме. *Актуальність.* Відповідно до біопсихосоціальної моделі медицини, синдром подразненого кишечника (СПК) є гетерогенним розладом, що виникає в результаті комплексної взаємодії біологічних, психоемоційних та психосоціальних факторів, комбінація яких є індивідуальною для кожного пацієнта. **Мета дослідження:** вивчити особливості психоемоційного стану (рівень тривожності, соматизації) в дітей з СПК залежно від клінічного варіанта розладу та характеру провокуючого чинника. **Матеріали та методи.** У дослідження включили 55 пацієнтів віком 6–12 років з діагнозом СПК, встановленим відповідно до Римських критеріїв IV, та 45 дітей групи контролю. Рівень особистісної тривожності визначали за допомогою опитувальника CMAAS (Children's Manifest Anxiety Scale). Для оцінки соматизації використали тест SOMS (Somatoform Symptom Screening). **Результати.** У дітей з СПК ми виявили вірогідно вищий рівень тривожності ($p < 0,0001$) та соматизації ($p < 0,0001$), аніж у групі контролю. При порівнянні цих показників залежно від клінічного варіанта СПК нами не знайдено вірогідних відмінностей. Проте аналіз їх розподілу відповідно до характеру провокуючого чинника в дебюті розладу продемонстрував суттєво вищий рівень тривожності ($p = 0,0006$) та соматизації ($p = 0,05$) саме в дітей зі стрес-асоційованим варіантом СПК. Пряма кореляція між досліджуваними показниками ($r = 0,69$, $p < 0,0001$) доводить їх тісний зв'язок та здатність до взаємопідсилення. **Висновки.** Отримані нами дані підтверджують гетерогенність СПК та вагомість психоемоційних чинників у формуванні цього розладу в дітей, а також необхідність їх врахування при складанні плану індивідуалізованого лікування.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника; діти; тривожність; соматизація; біопсихосоціальна модель медицини

Вступ

Відповідно до Римських критеріїв IV, синдром подразненого кишечника (СПК) характеризується наявністю рекурентного абдомінального болю, що не пов'язаний із жодними анатомічними та/або біохімічними порушеннями, а також супроводжується змінами частоти та/або консистентії випорожнень [1, 2]. Для підтвердження діагнозу вищенаведені скарги мають турбувати пацієнта як мінімум один раз на тиждень протягом трьох місяців з початком клінічної картини впродовж останніх шести місяців [1]. Відповідно до переважачого типу випорожнень, який визначають за допомогою Бристольської шкали форми калу, СПК поділяють на 4 субтипи: СПК з переважанням проносів (СПК-D), СПК з переважанням запорів (СПК-C), СПК з чергуванням

запорів та проносів (СПК-M) та некласифікований варіант (СПК-U) [2]. Дані щодо поширеності СПК серед дитячого населення дуже відрізняються залежно від регіону, та в середньому вона становить близько 8,8 % [3]. У свою чергу, СПК в педіатричній практиці часто трансформується в «дорослий» варіант розладу; зокрема, 66 % пацієнтів в подальшому відзначають аналогічні скарги і в дорослому віці [4]. Як наслідок, СПК створює серйозне навантаження на сферу охорони здоров'я, оскільки в пацієнтів суттєво та тривало погіршується якість життя, що асоціюється з частими зверненнями в лікувальні заклади та призводить до необхідності залучення великої кількості економічних ресурсів [5].

На сьогодні концептуальною моделлю розвитку всіх функціональних гастроінтестинальних розладів

(ФГП), включно з СПК, вважається порушення двосторонніх взаємодій на осі «кишечник — ЦНС» [2, 6]. Субклінічне запалення з порушенням бар'єрної функції кишечника, розлади моторики, вісцеральна гіперчутливість, дисфункція автономної нервової системи, зміни мікробіому вважаються основними патофізіологічними механізмами у виникненні розладу [2, 3]. Однак, незважаючи на велику кількість наукових досліджень, питання комплексного розуміння його патогенезу досі залишається невирішеним [3]. Доведено, що СПК є стрес-індукованим розладом, оскільки хронічний стрес асоціюється з порушенням моторної, секреторної та бар'єрної функції кишечника, змінами якісного та кількісного складу мікробіому [6, 7]. Окрім того, викликана стресом дисфункція автономної (АНС) та ентеричної (ЕНС) нервових систем, а також гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикотропної осі призводить до порушень нейрогуморальної регуляції «кишечник — ЦНС» [8, 9]. Як наслідок, виникає субклінічне запалення та активація імунної відповіді в кишечнику, що патогенетично пов'язано із виникненням феномена вісцеральної гіперчутливості у пацієнтів з СПК [10].

Відповідно до DSM-5 (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) тривожність розглядають як постійне очікування несприятливого розвитку життєвих ситуацій, що супроводжується психоемоційним напруженням [11]. Такий стан є не лише фактором ризику у виникненні СПК, але й значно погіршує його клінічний перебіг, посилюючи інтенсивність больового синдрому, а також знижує ефективність призначеного лікування як у дорослих пацієнтів, так і в дітей [12, 13]. Натомість соматизацію трактують як схильність до переживання особистого та соціального дистресу на соматичному рівні, тобто через тілесні скарги, з наполегливим пошуком медичної допомоги [14]. Помилкове сприйняття соматичних подій може бути спровоковане та зафіксоване через підвищену збудливість на тлі страху, тривоги, невпевненості, що, у свою чергу, посилює увагу до симптомів та їх суб'єктивне переживання. У дослідженні, проведеному Shiha et al., виявлено, що схильність до соматизації частіше діагностували саме в пацієнтів з СПК порівняно з іншими функціональними гастроінтестинальними розладами, як-от функціональна діарея та функціональний запор [15]. Цікавим є дослідження Prospero et al., яке доводить зв'язок між соматизацією і порушенням бар'єрної функції кишечника та змінами складу мікробіому за рахунок впливу на нейрогуморальну регуляцію осі «кишечник — ЦНС» [16].

Підсумуємо: відповідно до біопсихосоціальної моделі медицини, СПК є гетерогенним розладом, що виникає в результаті комплексної взаємодії біологічних, психоемоційних та психосоціальних факторів, комбінація яких є індивідуальною для кожного пацієнта [17]. На сьогодні чітко доведено асоціацію розвитку СПК із психологічним дистресом, проте більшість проведених досліджень стосується виключно дорослих. З огляду на недостатню кількість даних щодо педіатричних пацієнтів, вважаємо вивчення особливостей психоемоцій-

ного статусу дітей з СПК актуальним напрямком наукових досліджень.

Мета: вивчити особливості психоемоційного стану (рівень тривожності, соматизації) в дітей з СПК залежно від клінічного варіанта розладу та характеру провокуючого чинника.

Матеріали та методи

До нашого дослідження було включено 55 дітей віком від 6 до 12 років — пацієнтів педіатричного відділення Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ» з діагнозом СПК, встановленим відповідно до Римських критеріїв IV [18]; серед них 29 хлопчиків (52,7 %) та 26 дівчаток (47,3 %). Батьками пацієнтів були підписані інформовані згоди щодо участі в дослідженні, схваленому комісією з питань етики наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 7 від 26.10.2020). У 24 дітей (43,7 %) виявлено СПК із запорами, в 13 (23,6 %) — СПК із проносами, а у 18 (32,7 %) діагностовано СПК з чергуванням запорів та проносів. Враховувався також тригерний фактор у виникненні розладу, зокрема стрес (стресасоційований СПК), перенесена кишкова інфекція та/або антибактеріальна терапія (постінфекційний СПК). До пацієнтів було застосовано загальноприйняті при патології кишечника клініко-анамнестичні, лабораторні та інструментальні діагностичні методи. Критерії включення в дослідження: СПК, діагностований відповідно до Римських критеріїв IV; вік пацієнтів від 6 до 12 років; проживання з народження в межах Львова та Львівської області; відсутність хронічних супутніх захворювань (крім інших функціональних гастроінтестинальних розладів, патогенетично пов'язаних з СПК); інформована згода батьків та дитини на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: вік дитини до 6 років або понад 12 років; тяжкі супутні вроджені та набуті захворювання; відсутність згоди батьків і/або дитини на участь у дослідженні; діти із внутрішньо переміщених сімей, діагностована антибіотикасоційована діарея. Групою контролю були 48 дітей віком 6–12 років (46,7 % хлопчиків та 53,3 % дівчаток), пацієнтів травматологічного відділу ЛОДКЛ, у яких діагностовано патологію, що не потребувала оперативних втручань (S50, S52.2, S52.3, S80, S60, S82.0, S82.2). Клінічне обстеження й аналіз історій розвитку дитини (форма 112) підтвердили відсутність у них хронічних захворювань.

Для визначення рівня тривожності було використано методику CMAS (Children's Manifest Anxiety Scale). Особистісна тривожність (trait anxiety), яку дозволяє дослідити цей тест, на відміну від реактивної тривожності, не асоціюється з певною стресовою ситуацією чи подією, а є достатньо стійким утвором особистості. Як основу первинного варіанта опитувальника [19] було використано шкалу явної тривожності для дорослих MAS (Manifest Anxiety Scale). MAS створена J.A. Taylor 1953 року шляхом виокремлення зі шкал MMPI (The Minnesota Multiphasic Personality Inventory) тих пунктів, які відповідали клінічним критеріям тривожного

розладу. У свою чергу, 42 твердження, що відповідали ознакам тривожного розладу у дітей, було вибрано для дитячого варіанта тесту. Згодом методика зазнала модифікацій відповідно до змін діагностичних критеріїв. Окрім того, опитувальник було доповнено 11 пунктами (Lie Scale) з огляду на те, що діти схильні шукати «правильні», «бажані» відповіді. C-MAS перекладена багатьма мовами та широко використовується у клінічних та психологічних дослідженнях [20]. Кожне твердження опитувальника можна оцінити як «правильне» або «неправильне», і чим більша кількість позитивних відповідей, тим, відповідно, вищий і рівень тривожності. 14 балів і більше розглядалися нами як підвищений рівень особистісної тривожності у дітей 6–12 років.

Для визначення рівня соматизації у дітей ми використали опитувальник SOMS (Somatoform Symptom Screening). Методика розроблена W. Rief et al. протягом 1990–1992 років і орієнтована на чинну тоді класифікацію хвороб DSM-III. Після перегляду класифікації в 1993 році до тесту було включено 53 позиції, які відповідали новим критеріям соматоформного розладу та соматоформної вегетативної дисфункції за DSM-IV [21], і на сьогодні він широко застосовується в педіатричній практиці [22]. Опитувальник було перекладено, адаптовано до застосування в педіатричній практиці й апробовано в пацієнтів з функціональними гастроінтестинальними розладами та проявами вегетативної дисфункції [23]. При проведенні тестування дитині та батькам пропонувалося відзначити на альтернативній основі («так» або «ні») ті симптоми, які турбували впродовж останніх двох років (SOMS-2J) і для яких лікарі не виявили чіткої органічної причини при обстеженні. Кількість позитивних відповідей становить індекс соматизації — somatic symptom index (SSI). 6 і більше балів були підставою для підтвердження у дитини схильності до соматизації.

Статистичну обробку отриманої інформації проводили загальноприйнятими методами математичної статистики. Кількісні змінні відображені за допомогою

середнього значення та стандартного відхилення, якісні змінні подані за допомогою відсоткових значень. Нормальність розподілу змінних (рівень тривожності, рівень соматизації) визначали за тестом Шапіро — Уїлка. Для параметричних змінних вірогідність різниці між середніми величинами у вибірках визначали за допомогою параметричного тесту Стюдента та за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA. Для визначення незалежних асоціацій між СПК й особистісною тривожністю та соматизацією було розраховано відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом. Встановлення корелятивного зв'язку між рівнем тривожності та соматизації проводилося за допомогою кореляційного коефіцієнта Пірсона, який застосовують для аналізу параметричної залежності між двома змінними. Величину $p < 0,05$ вважали статистично значущою.

Результати

Найважливіші характеристики основної та контрольної груп наведені в табл. 1. У дослідження було включено 55 пацієнтів із підтвердженим діагнозом СПК віком від 6 до 12 років, з них 47,3 % дівчаток і 52,7 % хлопчиків. Контрольна група налічувала 45 дітей, серед них 53,3 % дівчаток та 46,7 % хлопчиків. При вивченні анамнезу встановлено, що тригерним фактором дебюту СПК у 20 пацієнтів (45,5 %) був стрес (розглядається нами як стрес-асоційований варіант розладу). Виявлений психоемоційний дистрес батьки та діти переважно пов'язували з конфліктами у школі, проблемами з однолітками та педагогами, сімейними труднощами і соціально-економічними питаннями. У 23 пацієнтів (41,8 %) діагностовано постінфекційний СПК, при якому провокуючим чинником виникнення СПК була перенесена кишкова інфекція. А також в цю групу нами було додано 7 дітей (12,7 %), батьки яких пояснювали появу клінічних симптомів як наслідок прийому антибактеріальних препаратів, в усіх попередньо виключено антибіотикасоційовану діарею (табл. 1).

Таблиця 1. Характеристика обстежених пацієнтів із синдромом подразненого кишечника та групи контролю

Показники	Основна група (n = 55)	Контрольна група (n = 45)
Хлопчики, n (%)	29 (52,7)	21 (46,7)
Дівчатка, n (%)	26 (47,3)	24 (53,3)
Вік, років (mean ± SD)	8,2 ± 1,8	9,0 ± 1,6
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ²	16,2 ± 2,0	17,3 ± 2,2
Клінічний варіант СПК, n (%)		
— з переважанням запорів	24 (43,7)	—
— з переважанням проносів	13 (23,6)	—
— з чергуванням запорів/проносів	18 (32,7)	—
Середня тривалість СПК, років (mean ± SD)	2,2 ± 1,1	—
Дебют захворювання, n (%)		
— стрес	25 (45,5)	—
— після кишкової інфекції та/або антибактеріальної терапії	30 (54,5)	—

У пацієнтів з СПК виявлено вірогідно вищий рівень особистісної тривожності ($21,6 \pm 6,8$ бала за шкалою CMAS проти $12,9 \pm 4,2$ бала у групі контролю) (рис. 1). Також діти з основної групи продемонстрували підвищений рівень соматизації порівняно з контролем ($9,8 \pm 3,8$ бала за шкалою SOMS проти $1,9 \pm 1,8$ бала) (рис. 2). Звертає на себе увагу, що у пацієнтів, батьки яких при вивченні анамнезу не підкреслювали або навіть заперечували вплив стрес-факторів, вказані показники все ж були суттєво вищими, аніж у здорових дітей. Відношення шансів (OR) схильності до соматизації у пацієнтів з СПК становило $88,9$ (95% CI: $33,9\text{--}233,2$; $p < 0,0001$), а до особистісної тривожності — $12,9$ (95% CI: $6,5\text{--}25,6$; $p < 0,0001$) (табл. 2).

Аналіз рівня соматизації та особистісної тривожності залежно від домінуючого типу випорожнень з використанням дисперсійного аналізу ANOVA не по-

казав істотних відмінностей між 3 групами (табл. 3). Натомість поділ пацієнтів відповідно до провокуючого фактора у виникненні розладу продемонстрував цікаві результати (рис. 3, 4). Зокрема, у дітей зі стрес-асоційованим СПК виявлено істотно вищий рівень тривожності ($25,1 \pm 5,7$) та схильності до соматизації ($11,1 \pm 4,0$), аніж у пацієнтів з постінфекційним варіантом розладу ($18,7 \pm 6,4$ та $8,6 \pm 3,1$ відповідно), з високим ступенем вірогідності ($p_1 = 0,0006$, $p_2 = 0,05$).

До того ж цікаво було простежити взаємозв'язок між показниками психоемоційного дистресу в дітей основної та контрольної груп. Направленість і силу зв'язку оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Як виявилось, у дітей з СПК була пряма залежність середньої сили між показниками особистісної тривожності та соматизації ($r = 0,69$, $p < 0,0001$) (рис. 5). У групі контролю такої взаємозалежності виявлено не було ($r = 0,12$, $p = 0,44$).

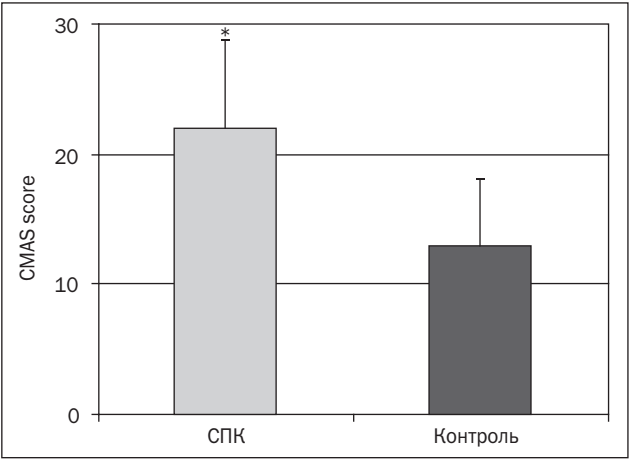


Рисунок 1. Рівень особистісної тривожності (за шкалою CMAS) у дітей із синдромом подразненого кишечника та в контрольній групі (* — $p < 0,0001$)

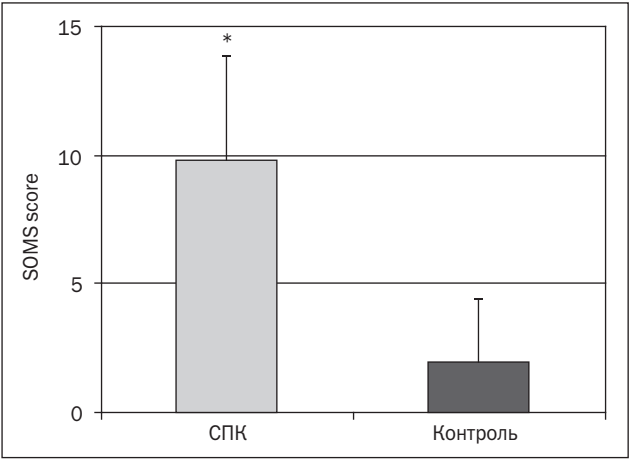


Рисунок 2. Рівень соматизації (за шкалою SOMS) у дітей із синдромом подразненого кишечника та в контрольній групі (* — $p < 0,0001$)

Таблиця 2. Частота схильності до підвищеної соматизації й особистісної тривожності у дітей із синдромом подразненого кишечника та в групі контролю

Показник	Основна група	Контрольна група	OR		P
	n = 55	n = 45	Знач.	95% CI	
Соматизація	87 %	7 %	88,9	33,9–233,2	< 0,0001*
Особистісна тривожність	84 %	29 %	12,9	6,5–25,6	< 0,0001*

Примітки: OR (odds ratio) — коефіцієнт відношення шансів; P — значимість відмінностей між контрольною та дослідною групами; * — статистично вірогідне значення.

Таблиця 3. Рівень соматизації й особистісної тривожності в дітей із синдромом подразненого кишечника залежно від домінуючого типу випорожнень (Mean $\pm$ SD)

Показник	СПК із запорами (n = 24)	СПК із проносами (n = 13)	СПК, змішаний тип (n = 18)	P
Соматизація (SOMS)	11,7 $\pm$ 2,3	11,5 $\pm$ 4,1	10,3 $\pm$ 3,7	0,471
Особистісна тривожність (CMAS)	22,9 $\pm$ 8,4	20,9 $\pm$ 7,2	22,8 $\pm$ 5,2	0,695

Примітки: P — значимість відмінностей між групами.

Обговорення

На сьогодні відомо, що СПК є стрес-чутливим розладом, а отже, психоемоційні та психосоціальні фактори відіграють вагомий роль у його патогенезі. Зокрема, такі психологічні особливості індивіда, як підвищена тривожність, депресивний синдром, схильність до соматизації, катастрофізації мислення тощо, мають вплив на розвиток феномена вісцеральної гіперчутливості, що є однією з ключових ланок у розвитку СПК [8]. У всіх пацієнтів основної групи нами було виявлено суттєво вищий рівень особистісної тривожності та соматизації порівняно з контролем, що узгоджується із даними літератури та доводить важливе значення порушення психологічного статусу в маніфестації розладу (рис. 1, 2, табл. 2). Проте при аналізі цих показників залежно від клінічного варіанта СПК (за домінуючим типом випорожнень) ми не отримали вірогідних відмінностей (табл. 3). Тому цікаво було простежити дані інших досліджень та порівняти їх з отриманими нами результатами. Зокрема, Fournier et al. продемонстрували, що в дорослих пацієнтів з СПК істотно підвищені показники особистісної тривожності та алекситимії, однак їх залежність від домінуючого типу випорожнень не представлена [12]. Інше дослідження, прове-

дене Cho et al., виявило вищий рівень тривожності та депресії, а також зниження якості життя в дорослих пацієнтів з СПК порівняно з контролем, особливо у групі хворих з домінуванням запорів (IBS-C) [24]. Натомість Mearin et al. відзначили вищі показники тривожності та депресії саме у групі пацієнтів із чергуванням запорів та проносів (IBS-M) [25]. На противагу цьому Ford et al. не встановили залежності між рівнем тривожності й депресії та клінічним субтипом розладу, однак спостерігали дещо вищий показник соматизації у групі пацієнтів з чергуванням запорів та проносів (IBS-M) [26]. Що стосується дитячої популяції, то в літературі знайдено значно меншу кількість подібних досліджень. Зокрема, Hollier et al. виявили підвищений рівень тривожності, схильності до депресії, соматизації та катастрофізації мислення у дітей з СПК [13]. Інше дослідження, проведене Rutten et al., які вивчали психологічні характеристики дітей з СПК та функціональною диспепсією, не продемонструвало істотних відмінностей ні при порівнянні пацієнтів з цими розладами, ні при аналізі клінічних варіантів СПК [27]. Отже, підсумовуючи, слід зазначити, що ні отримані нами результати, ні більшість літературних джерел не довели наявності зв'язку між психологічним статусом пацієнтів з СПК та домінуючим типом випорожнень.

Ми також провели аналіз рівня тривожності та соматизації в наших пацієнтів залежно від характеру провокуючого фактора дебюту розладу. Аналогів такого дослідження в літературі нами не знайдено. Як виявилось, діти зі стрес-асоційованим СПК мали вірогідно вищий рівень особистісної тривожності ($p = 0,0006$) та соматизації ($p = 0,05$), аніж пацієнти з постінфекційним варіантом розладу (рис. 3, 4). Таким чином, отримані нами результати доводять, що при вивченні анамнезу дуже важливо встановити природу тригерного фактора у розвитку СПК, оскільки це безпосередньо впливає на лікувальну тактику. Зокрема, комплексна індивідуалізована схема терапії пацієнтів зі стрес-асоційованим СПК повинна включати психотерапію, психофармакотерапію та системне сімейне консультування.

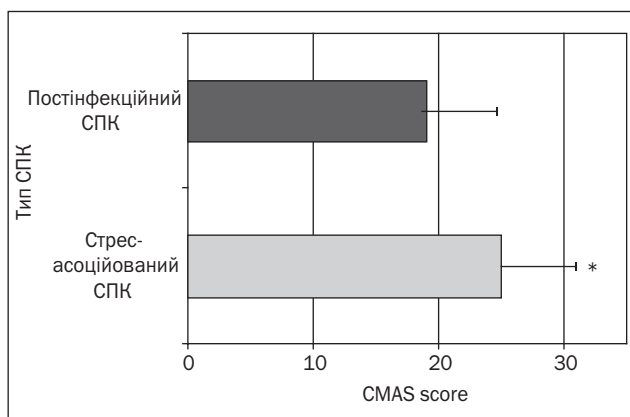


Рисунок 3. Рівень особистісної тривожності (за шкалою CMAS) у дітей зі стрес-асоційованим та постінфекційним синдромом подразненого кишечника (* — $p = 0,0006$)

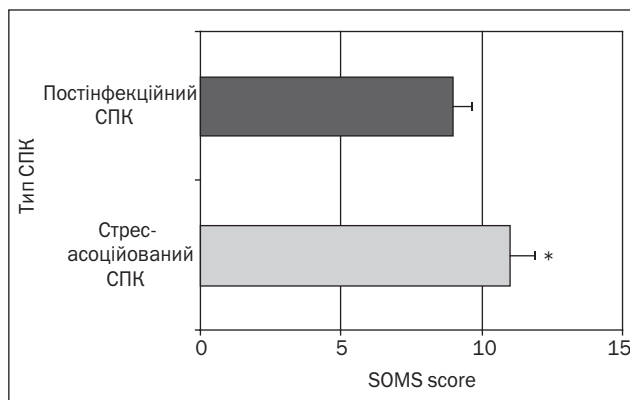


Рисунок 4. Рівень соматизації (за шкалою SOMS) у дітей зі стрес-асоційованим та постінфекційним синдромом подразненого кишечника (* — $p = 0,05$)

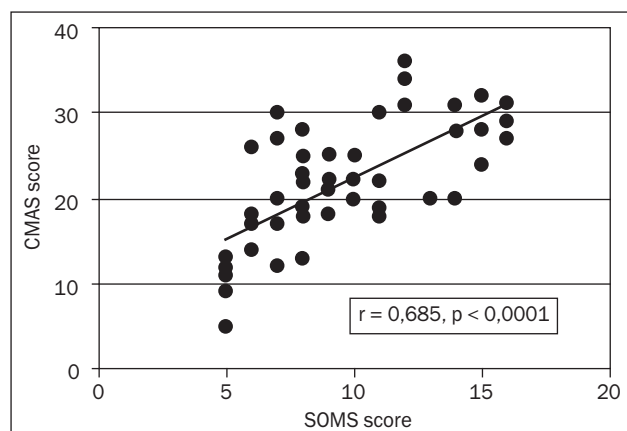


Рисунок 5. Точкова діаграма взаємозв'язків (коефіцієнт кореляції Пірсона) між рівнем тривожності (CMAS) та рівнем соматизації (SOMS) у дітей із синдромом подразненого кишечника

Окрім того, ми виявили прямий зв'язок середньої сили ($r = 0,69$, $p < 0,0001$) між показниками особистісної тривожності та соматизації у пацієнтів (рис. 5), тоді як у контрольній групі такої залежності ми не спостерігали. Подібні результати отримали Hollier et al., зокрема, вони спостерігали пряму кореляцію між рівнем тривожності, депресії, соматизації та катастрофізації сприйняття болю у дітей з СПК [13]. Цікаво, що в нашому дослідженні не встановлено вірогідних взаємозв'язків між показниками тривожності та соматизації у практично здорових дітей ($r = 0,12$, $p = 0,44$). Саме у дітей з СПК (можна припустити, що і при інших ФГПР) поява нових клінічних симптомів, для яких не виявлено органічних причин, ще більше підвищує рівень тривожності, що, у свою чергу, також збільшує кількість та інтенсивність соматичних скарг. Як наслідок виникає так зване «замкнуте коло» (circulus vitiosus), коли обидва феномени, взаємодоповнюючись, сумарно значно знижують ефективність лікування та погіршують якість життя пацієнтів. Своєю чергою, негативні емоції та психологічний статус впливають на порушення нейрогуморальної регуляції осі «кишечник — ЦНС», що є ключовим у патофізіології СПК [8, 9, 28].

Відповідно до біопсихосоціальної моделі медицини, виникнення ФГПР залежить від ряду факторів, комбінація яких є індивідуальною для кожного пацієнта [17]. Отримані нами результати підтверджують гетерогенність СПК та вагомість психоемоційних чинників у формуванні цього розладу в дітей. Тому обстеження дитини з СПК буде повноцінним, якщо воно проводиться у 3 площинах — соматичній, психологічній і соціальній. Такий мультидисциплінарний підхід до діагностики дозволяє скласти своєрідний «каталог симптомів» (суб'єктивних та об'єктивних), що стає підставою для складання індивідуалізованого багаторівневого комплексу лікування. Саме такий голістичний підхід є запорукою формування партнерського стосунку лікар — пацієнт (дитина/батьки), підвищення ефективності лікувальних заходів. З іншого боку, роль багатьох факторів ризику формування СПК у дітей все ще вивчена недостатньо, тому часто вони залишаються поза увагою практичних лікарів. Зокрема, перспективними напрямками подальших досліджень вважаємо вивчення факторів ризику, що стосуються раннього дитинства, впливу мікросоціальних (сімейних) та макросоціальних (пандемія, війна) чинників.

Висновки

1. У дітей з СПК виявлено вірогідно вищі показники особистісної тривожності та соматизації, аніж у групі контролю.
2. Рівні особистісної тривожності та соматизації не залежать від клінічного варіанта СПК у дітей. Проте при вивченні розподілу цих показників відповідно до характеру провокуючого чинника в дебюті розладу встановлено істотно вищий їх рівень у дітей зі стрес-асоційованим варіантом СПК.
3. Пряма кореляція між показниками тривожності та соматизації доводить їх тісний зв'язок та здатність

до взаємопідсилення, що може бути причиною низької ефективності лікування та якості життя пацієнтів.

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

Внесок авторів. Семен М.О. — концепція та дизайн, збір даних, аналіз літератури, аналіз та інтерпретація даних, написання тексту, редагування; Личковська О.Л. — концепція та дизайн, інтерпретація даних, редагування, остаточне затвердження статті.

Список літератури

1. Schmulson M.J., Drossman D.A. What is new in Rome IV. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2017 Apr 30. 23(2). 151-63. doi: 10.5056/jnm16214.
2. Ford A.C., Sperber A.D., Corsetti M., Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *The Lancet.* 2020 Nov 21. 396(10263). 1675-88. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8.
3. Devanarayana N.M., Rajindrajith S. Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World J. Gastroenterol.* 2018 Jun 7. 24(21). 2211-35. doi: 10.3748/wjg.v24.i21.2211.
4. Chumpitazi B.P., Weidler E.M., Czyzewski D.I., Self M.M., Heitkemper M., Shulman R.J. Childhood irritable bowel syndrome characteristics are related to both sex and pubertal development. *J. Pediatr.* 2017 Jan. 180. 141-147. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.045.
5. Black C.J., Ford A.C. Global burden of irritable bowel syndrome: Trends, predictions and risk factors. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020 Aug. 17(8). 473-86. doi: 10.1038/s41575-020-0286-8.
6. Qin H.Y., Cheng C.W., Tang X.D., Bian Z.X. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2014 Oct 21. 20(39). 14126. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14126.
7. Molina-Torres G., Rodriguez-Arrastia M., Roman P., Sanchez-Labraca N., Cardona D. Stress and the gut microbiota-brain axis. *Behav. Pharmacol.* 2019 Apr 30. 187-200. doi: 10.1097/FBP.0000000000000478.
8. Pellissier S., Bonaz B. The place of stress and emotions in the irritable bowel syndrome. *Vitam. Horm.* 2017. 103. 327-354. doi: 10.1016/bs.vh.2016.09.005.
9. Семен М.О., Личковська О.Л., Семен В.Д., Єлісєєва О.П. Варіабельність ритму серця та особистісна тривожність у дітей із синдромом подразненого кишечника: чи є зв'язок? Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24. № 5(134). С. 547-555. doi: 10.14739/2310-1210.2022.5.256942.
10. Schruder L., Regnath F., Glasauer S., Hackenberg A., Hente J., Weilenmann S. et al. Altered sensorimotor processing in irritable bowel syndrome: Evidence for a transdiagnostic pathomechanism in functional somatic disorders. *Front Neurosci.* 2022 Nov 9. 16. 1029126. doi: 10.3389/fnins.2022.1029126.
11. Park S.C., Kim Y.K. Anxiety Disorders in the DSM-5: Changes, Controversies, and Future Directions. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020. 1191. 187-196. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0_12.
12. Fournier A., Mondillon L., Dantzer C., Gauchez A.S., Ducros V., Mathieu N. et al. Emotional overactivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018 Oct. 30(10). e13387. doi: 10.1111/nmo.13387.
13. Hollier J.M., van Tilburg M.A., Liu Y., Czyzewski D.I., Self M.M., Weidler E.M. et al. Multiple psychological factors predict abdominal pain severity in children with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2019 Feb. 31(2). e13509. doi: 10.1111/nmo.13509.

14. Jenkins W., Smart K. Somatization in Acute Care Pediatrics: Respecting the mind–body connection. *Clin. Child Psychol. Psychiatry*. 2020 Jul. 25(3). 604–609. doi: 10.1177/1359104520905065.
15. Shiha M.G., Asghar Z., Thoufeeq M., Kurien M., Ball A.J., Rej A. et al. Increased psychological distress and somatization in patients with irritable bowel syndrome compared with functional diarrhea or functional constipation, based on rome IV criteria. *Neurogastroenterol. Motil*. 2021 Oct. 33(10). e14121. doi: 10.1111/nm34io.14121.
16. Prospero L., Riezzo G., Linsalata M., Orlando A., D'Attoma B., Di Masi M. et al. Somatization in patients with predominant diarrhoea irritable bowel syndrome: The role of the intestinal barrier function and integrity. *BMC Gastroenterol*. 2021 May 22. 21(1). 235. doi: 10.1186/s12876-021-01820-7.
17. Black C.J., Drossman D.A., Talley N.J., Ruddy J., Ford A.C. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet*. 2020 Nov 21. 396(10263). 1664–1674. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2.
18. 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. *Eur. J. Pediatr*. 2021 Jul. 180(7). 2297–2303. doi: 10.1007/s00431-021-04013-2.
19. Castaneda A., McCandless B.R., Palermo D.S. The children's form of the Manifest Anxiety Scale. *Child Development*. 1956. Sep. 27(3). 317. doi: 10.2307/1126201.
20. McGuinn L.A., Rivera N.R., Osorio-Valencia E., Schnaas L., Hernandez-Chavez C., DeFelice N.B. et al. Changes in depressive and anxiety symptoms during COVID-19 in children from the PROGRESS cohort. *Pediatr. Res*. 2022. Nov 18. doi: 10.1038/s41390-022-02379-z.
21. Rief W., Hiller W., Heuser J. SOMS. Das Screening für somatoforme störungen: Manual Zum Fragebogen. Bern: Huber, 1997. 1–47.
22. Niggemann B., Maas R., Suerbaum C., Spindler T., Kohl A., Kerner-Rettberg C. et al. Psychological characteristics of functional respiratory disorders in children and adolescents—Pilot study. *Pediatr. Pulmonol*. 2022. Dec. 57(12). 3027–3034. doi: 10.1002/ppul.26129.
23. Гнатейко О.З., Личковська О.Л., Фільц О.О., Фільц Ю.О. Роль соматизації у формуванні гастроуденальної патології в дітей. *Здоров'я дитини*. 2012. 7(42). 23–27. doi:10.22141/2224-0551.0.7.42.2012.193630.
24. Cho H.S., Park J.M., Lim C.H., Cho Y.K., Lee I.S., Kim S.W. et al. Anxiety, depression and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Gut. Liver*. 2011. Mar. 5(1). 29–36. doi: 10.5009/gnl.2011.5.1.29.
25. Mearin F., Badia X., Balboa A., Benavent J., Caballero A.M., Domínguez-Muñoz E. et al. Predictive factors of irritable bowel syndrome improvement: 1-year prospective evaluation in 400 patients. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2006. Mar 15. 23(6). 815–26. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02828.x.
26. Ford A.C., Bercik P., Morgan D.G., Bolino C., Pintos-Sanchez M.I., Moayyedi P. Characteristics of functional bowel disorder patients: A cross-sectional survey using the Rome III Criteria. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2014. Feb. 39(3). 312–21. doi: 10.1111/apt.12573.
27. Ruten J.M., Benninga M.A., Vlieger A.M. IBS and FAPS in children: a comparison of psychological and clinical characteristics. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2014. Oct. 59(4). 493–9. doi: 10.1097/MPG.0000000000000452.
28. O'Mahony S.M., Clarke G., Dinan T.G., Cryan J.F. Irritable Bowel Syndrome and Stress-Related Psychiatric Co-morbidities: Focus on Early Life Stress. *Handb. Exp. Pharmacol*. 2017. 239. 219–246. doi: 10.1007/164_2016_128.

Отримано/Received 03.01.2023

Рецензовано/Revised 15.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 16.01.2023 ■

Information about authors

Semen Marta, PhD Student, Department of Propaedeutics of Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: martasemen4@gmail.com; phone +380932577808; <https://orcid.org/0000-0002-8464-7412>

Lychkovska O.L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: olychkovska@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8789-6310>.

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. M.O. Semen — concept and design, data collection, literature review, data analysis and interpretation, text writing, editing; O.L. Lychkovska — concept and design, data interpretation, editing, final approval of the article.

M.O. Semen, O.L. Lychkovska

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Trait anxiety and somatization levels in children with irritable bowel syndrome

Abstract. Background. According to the biopsychosocial model of medicine, irritable bowel syndrome (IBS) is a heterogeneous disorder that occurs as a result of the complex interaction of biological, psychoemotional and psychosocial factors. Their combination is individual for each patient. The study aims to evaluate the psychoemotional features (anxiety and somatization) in children with IBS depending on the predominant bowel habit and the trigger factor in the development of the disorder. **Materials and methods.** We enrolled 55 children aged 6–12 years with a verified diagnosis of IBS, following Rome IV Criteria. The control group included 45 children of the same age and gender. The levels of anxiety and somatization were assessed by the Children's Manifest Anxiety Scale and the Somatoform Symptom Screening, respectively. **Results.** Children with IBS had significantly higher level of anxiety

($p < 0.0001$) and somatization ($p < 0.0001$) in comparison to the control group. We have not found any significant differences in these parameters according to the predominant bowel habit. However, the analysis based on the nature of the trigger factor in the onset of the disorder revealed remarkably higher levels of anxiety ($p = 0.0006$) and somatization ($p = 0.05$) in children with stress-associated IBS. Moreover, a direct correlation between the studied parameters ($r = 0.69$, $p < 0.0001$) proves their close connection and a tendency to augment each other. **Conclusions.** Our study confirms a heterogeneity of IBS in children. As psychoemotional factors play a crucial role in the occurrence of IBS, it is necessary to consider them in the development of personalized care planning.

Keywords: irritable bowel syndrome; children; anxiety; somatization; biopsychosocial model of medicine



Роль сім'ї у лікуванні ожиріння у дітей Клінічний випадок

Резюме. Згідно з новітніми дослідженнями, ожиріння пов'язане із генними варіаціями, ятрогенними станами, вірусами, екологічними та поведінковими факторами. Сьогодні лікування дитячого ожиріння в основному спрямоване на обмеження споживання енергії шляхом зміни способу життя дитини. Основну соціальну відповідальність за виховання та навчання дітей несе сім'я. Сімейний спорт є доповненням до шкільного і відіграє незамінну роль. Об'єктом втручання сімейного спорту є не тільки діти, але й батьки. Окрім цього, поведінка батьків справляє неабиякий вплив на формування поглядів підлітків. Харчові звички та ставлення до власного харчування також формуються завдяки батьківському прикладу. У цій статті висвітлено клінічний приклад ведення сім'ї, у якій є хлопець-підліток із діагнозом «ожиріння». Пацієнту та його батькам були надані рекомендації щодо харчування та фізичної активності. З огляду на те, що вже є анамнез втручань щодо зниження маси тіла, але пацієнт не досягнув бажаного результату, нами було запропоновано зробити акцент на модифікації життя не тільки підлітка, але й усієї сім'ї. Завдяки комплексному підходу до модифікації способу життя всієї сім'ї ми отримали позитивний результат, а саме: пацієнт знизив масу тіла на 20,5 кг за рік. Крім того, спостерігалось зниження глікованого гемоглобіну з 6,0 до 5,48 %, що є добрим прогностичним критерієм щодо подальшого можливого розвитку цукрового діабету. Сам підліток відмітив, що поліпишилися його стосунки у сім'ї та з однолітками.

Ключові слова: маса тіла; ожиріння; діти; підлітки; сім'я

Актуальність

За останні 40 років кількість дітей із діагнозом «ожиріння» зросла в десять разів. Всесвітня організація охорони здоров'я прогнозує, що кількість дітей із ожирінням зросте з 41 млн у 2018 році до приголомшливих 70 млн вже у 2025 році [1, 2]. Згідно з новітніми дослідженнями, ожиріння пов'язане із генними варіаціями, ятрогенними станами, вірусами, екологічними та поведінковими факторами [3]. Однак основними механізмами, що лежать в основі дитячого ожиріння, є неправильні харчові звички, тривалий сидячий спосіб життя та відсутність фізичної активності [4]. Загальновідомим є факт, що коли споживання калорій перевищує їх утилізацію, надлишок калорій зберігається в організмі у вигляді жиру, що призводить до дисбалансу енергетичного обміну, а це, у свою чергу, призводить до розвитку надлишкової маси тіла (НадМТ) та ожиріння [5].

Найвагомішими складовими у лікуванні дитячого ожиріння є обмеження споживання енергії шляхом зміни

способу життя дитини. Однією із цих складових є раціональна фізична активність (РацФА) у вигляді спортивних вправ. Встановлено, що не просто спортивні вправи, а вправи, які організовуються та обираються всіма членами сім'ї, є найбільш ефективним методом корекції недостатньої фізичної активності у дітей, а також допомагають у культивуванні занять спортом протягом усього життя [6–10]. Окрім цього, встановлено, що РацФА у дітей допомагає у первинній та вторинній профілактиці захворювань серцево-судинної системи, опорно-рухового апарату, неврологічних захворювань тощо [9–13].

Основну соціальну відповідальність за виховання та навчання дітей несе сім'я. Раціональна фізична активність на рівні сім'ї є доповненням до спортивних секцій, кружків, занять у школі та відіграє незамінну роль. Об'єктом втручання сімейного спорту є не тільки діти, але й батьки [11]. Батьки відіграють ключову роль у підтримці РацФА своїх дітей, оскільки вони безпосередньо впливають на життя дитини. Діти свідомо чи підсвідомо

копіюють поведінку батьків, це стосується й РацФА. У свою чергу, змодельована в дитинстві поведінка відіграє значну роль у визначенні життєвих уподобань та формуванні здорової поведінки у більш свідомому віці. Тому необхідно приділяти увагу втручанням щодо фізичної активності на рівні сім'ї у всіх вікових групах, особливо у підлітковому віці.

Низка досліджень вказують, що на прийняття та підтримання харчової поведінки дітей впливає сімейне оточення [12–16]. Батьки, зокрема, діють як «агенти змін», оскільки вони відіграють ключову роль у формуванні домашнього харчового середовища, причому ця роль змінюється на різних етапах розвитку їхньої дитини (від раннього дитинства до підліткового віку). Згідно з дослідженнями, найуспішнішими у лікуванні НадМТ або ожиріння у дітей були ті втручання, основою яких була зміна харчової поведінки, спрямована на тільки на дитину, але й на її батьків [17, 18]. Дані свідчать про те, що сімейні втручання можуть бути ефективним засобом поліпшення харчової поведінки у дітей [19], менше відомо про ефективність цих втручань серед підлітків із НадМТ та ожирінням [20]. Зв'язок між конкретними факторами домашнього середовища та харчовими звичками підлітків із НадМТ або ожирінням є суперечливим, що обмежує розуміння того, що саме впливає на їх харчову поведінку [21]. Таким чином, подальше розуміння механізмів на рівні сім'ї або батьків має важливе значення для розробки ефективних стратегій втручання для управління результатами харчування підлітків із НадМТ або ожирінням.

Механізм, за допомогою якого батьки можуть впливати на харчову поведінку своєї дитини, може полягати в особливих батьківських вподобаннях та звичках, пов'язаних з їжею, наприклад моделюванні звичок здорового харчування [22, 23]. Практики виховання — це активні стратегії, які батьки використовують, щоб викликати у своїх дітей певну поведінку, яка зазвичай залежить від контексту (наприклад, застосування правил щодо їжі) [24]. Докази свідчать про те, що дотримання батьками більш сприятливих практик харчування (тобто заохочення, доступ/доступність) асоціюється зі збільшенням споживання фруктів та/або овочів дітьми, тоді як більш обмежувальні або контролюючі практики асоціюються з нездоровими харчовими звичками, такими як бажання та споживання заборонених продуктів, коли вони стають доступними [22]. Це особливо важливо брати до уваги, оскільки результати свідчать про те, що батьки дітей із НадМТ або ожирінням використовують більш дезадаптивні стратегії контролю або управління харчуванням [25].

Спираючись на все вищенаведене, у цій статті ми б хотіли навести клінічний приклад лікування ожиріння у підлітка за допомогою втручань, які були запроваджені на рівні сім'ї.

Клінічний випадок

Хлопець Д., 2006 року народження, який звернувся до лікаря із масою тіла (МТ) 108 кг, зріст 190 см, окружність талії становила 88 см. При застосуванні центильних таблиць нами було встановлено, що хлопець має МТ ≥ 95 -го перцентилля, що відповідає діагнозу «ожиріння» [26, 27].

При зборі анамнезу захворювання було встановлено, що дитина тривалий час має надлишкову масу тіла, а за раз навіть ожиріння. Дитина дотримувалась різних рекомендацій щодо харчування та фізичної активності, але не досягла бажаного результату. Окрім наявного ожиріння, дитина не має супутніх захворювань. З анамнезу життя: перенесені ГРВІ та декілька дитячих інфекцій, яких саме — батьки не пам'ятають.

Під час фізикального огляду шкірні покриви блідо-рожеві, над легеньми везикулярне дихання, частота дихання 18 на хвилину, тони серця ясні, патологічних шумів немає. Артеріальний тиск 120/70 мм рт.ст., частота серцевих скорочень 78 ударів за хвилину. Лімфовузли не збільшені, безболісні.

Окрім антропометричного та фізикального обстеження пацієнту було рекомендоване лабораторне дослідження, а саме визначення рівнів глюкози натще, глікованого гемоглобіну та індексу НОМА. При проведенні лабораторних досліджень було встановлено, що всі показники перебувають у межах референтних значень, окрім рівня глікованого гемоглобіну, який становив 6,0 %. Згідно з новітніми рекомендаціями Американської асоціації діабету такий рівень глікованого гемоглобіну відповідає діагнозу «предіабет». Пацієнту було запропоновано додаткове проведення глюкозотолерантного тесту, результат якого не виходив за межі референтних показників. Тому нами було обрано тактику лікування, яка спрямована на модифікацію способу життя пацієнта. Разом із цим пацієнту було рекомендовано один раз на три місяці проводити повторні дослідження рівня глікованого гемоглобіну для відстеження динаміки.

Під час візиту до лікаря пацієнту та його батькам були надані рекомендації щодо харчування та фізичної активності. З огляду на те, що вже є анамнез втручань щодо зниження МТ, але пацієнт не досягнув бажаного результату, нами було запропоновано зробити акцент на модифікації життя не тільки пацієнта, але й усієї сім'ї. А саме:

- уся сім'я зменшує екранний час (гаджети не більше ніж 1–2 години на день, при навчанні онлайн бажано виключити додатковий екранний час);
- уся родина дотримується гігієни сну (вимикає гаджети за 2 години до сну, усі лягають спати приблизно в один і той самий час, тривалість сну не менше ніж 8 годин);
- не дивитись у гаджети та екрани телевізора/комп'ютера під час їжі;
- сімейне планування харчування на тиждень;
- уся сім'я заохочується до придбання продуктів харчування та приготування страв;
- прийоми їжі лише у відведеному для цього місці, бажано усією сім'єю;
- до фізичної активності заохочуються всі члени сім'ї, включно із тваринами;
- фізична активність стає нормою для всієї сім'ї;
- рухаємось всією сім'єю разом за принципом «малих кроків» та ставимо реальні цілі щодо РацФА та харчових звичок;
- уся сім'я, включно із дитиною, веде щоденник самоконтролю, куди заноситься харчування, фізична активність та динаміка МТ.

Спостереження за сім'єю тривало 1 рік.

Таблиця 1. Динаміка антропометричних показників пацієнта

Дата	Зріст, см	Маса тіла, кг	Окружність талії, см	ІМТ, кг/м ²
03.09.2021	190	108	88	30,00
20.09.2021	189	104,6	84	29,30
21.12.2021	190	91,5	78	25,35
27.09.2022	192	87,5	77	23,73

Таблиця 2. Динаміка лабораторних показників пацієнта

Дата	Глюкоза натще, ммоль/л	Глікований гемоглобін, %	Інсулін, мкЕД/мл	Індекс НОМА
11.09.2022	5,4	6,0	11,1	2,47
21.12.2022	5,0	5,9	8,3	2,0
13.03.3033	–	5,8	–	–
17.06.2022	–	5,69	–	–
27.09.2022	4,88	5,48	12,69	2,75

Пацієнт досяг позитивної динаміки щодо антропометричних показників, які наведено у табл. 1.

Із табл. 1 видно, що наш пацієнт має позитивну динаміку щодо зниження МТ, а саме на 20,5 кг за рік спостереження. У таблиці наведений ІМТ, що є не дуже коректним для дитячої популяції. Але ці записи вів хлопець разом із батьками, а зміни МТ та ІМТ мали для них дуже мотивуючий ефект.

Лабораторні показники також було оцінено у динаміці (табл. 2).

Із табл. 2 видно, що рівень глікованого гемоглобіну досліджувався згідно з рекомендаціями, тобто кожні 3 місяці. Хлопець мав позитивну динаміку щодо нормалізації вуглеводного обміну у відповідь на зниження МТ. Так, за рік спостереження ми отримали зниження глікованого гемоглобіну з 6,0 до 5,48 % тільки шляхом модифікації способу життя, що є добрим прогностичним критерієм щодо подальшого можливого розвитку цукрового діабету. Разом із цим інші показники у пацієнта перебували у межах референтних значень, а саме рівень глюкози натще, рівень інсуліну та індекс НОМА.

Окрім отриманих об'єктивних даних, наш пацієнт поділився своїми думками щодо змін у житті, які в нього ста-

лися за рік нашого із ним спілкування. Так, він відмітив, що налагодив стосунки та взаємодію із батьками завдяки спільному дозвіллю у вигляді фізичної активності та приготування й споживання їжі. Хлопець відмітив поліпшення спілкування з однолітками, він набув більшої впевненості у собі та його самооцінка покращилась (рис. 1).

У цій статті ми наводимо проміжні результати пацієнта, адже, за його словами, хлопець хоче ще поліпшити свою фізичну форму та не збирається зупинятися.

Висновки

- 1. Основну відповідальність за виховання та навчання дітей несе сім'я.
- 2. Втручання на рівні сім'ї є ефективним засобом поліпшення харчової поведінки та фізичної активності у дітей.
- 3. Лікування підлітків, які живуть із надлишковою масою тіла або ожирінням, за допомогою сімейних програм є одним із важливих практичних важелів у руках клініциста.
- 4. У нашому клінічному випадку ми отримали підтвердження низки досліджень, адже запропоновані нами втручання на рівні сім'ї допомогли у зниженні маси тіла (на 20,5 кг за рік спостереження) підлітку із тривалим анамнезом ожиріння.
- 5. Окрім зниження маси тіла, у хлопця поліпшилися стосунки із батьками, однолітками, і він став більш упевненим у собі.

Подяки. Ми хочемо подякувати нашому пацієнту та його батькам за сумлінне виконання всіх рекомендацій, за легку вдачу та неосяжний оптимізм. Разом із цим автори хочуть подякувати Збройним силам України за змогу працювати та проводити дослідження у вільній країні.

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

Список літератури

1. World Health Organization. Taking action on childhood obesity. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274792/WHO-NMH-PND-ECHO-18.1-eng.pdf?ua=1>.



Рисунок 1. Зліва: вересень 2021 року, маса тіла пацієнта 108 кг; справа: вересень 2022 року, маса тіла пацієнта 87,5 кг

2. The United Nations Convention on the Rights of Children. URL: <https://www.un.org/zh/documents/treaty/files/A-RES-44-25.shtml>.
3. McGovern L., Johnson J.N., Paulo R. et al. Treatment of pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008. Vol. 93. № 12. P. 4600-4605.
4. Vos M., Barlow S.E. Update in childhood and adolescent obesity. *Pediatric clinics of North America*. 2011. Vol. 58. № 6. P. 15-17. DOI: 10.1016/j.pcl.2011.09.016.
5. Krebs N.F., Jacobson M.S. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics*. 2003. Vol. 112. № 2. P. 424-430. DOI: 10.1542/peds.112.2.424.
6. Jensen M.D., Ryan D.H. New obesity guidelines: promise and potential. *JAMA*. 2014. Vol. 311. № 1. P. 23-24. DOI: 10.1001/jama.2013.282546.
7. De Salis M. *Child education: perspectives, opportunities and challenges*. New York: Nova Science Publishers, 2020. 209 p.
8. Pamungkas R.A., Chamroonsawasdi K. Home-based interventions to treat and prevent childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Behavioral sciences*. 2019. Vol. 9. № 4. P. 38. DOI: 10.3390/bs9040038.
9. World Health Organization. EU adopts action plan on childhood obesity 2014–2020. URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/childhoodobesity_actionplan_2014_2020_en_0.pdf.
10. Noonan K., Reichman N.E., Corman H., Jiménez M.E. School and community involvement of adolescents with chronic health conditions. *The Journal of adolescent health*. 2020. Vol. 67. P. 576-582.
11. Alkon A., Crowley A.A., Benjamin Neelon S.E. et al. Nutrition and physical activity randomized control trial in child care centers improves knowledge, policies, and children's body mass index. *BMC Public Health*. 2014. Vol. 14. № 1. P. 215. DOI: 10.1186/1471-2458-14-215.
12. Crockett S.J., Sims L.S. Environmental influences on children's eating. *Journal of Nutrition Education*. 1995. Vol. 27. № 5. P. 235-249. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-3182\(12\)80792-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3182(12)80792-8).
13. Gruber K.J., Haldeman L.A. Using the family to combat childhood and adult obesity. *Preventing Chronic Disease*. 2009. Vol. 6. № 3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2722397>.
14. Patrick H., Nicklas T.A. A review of family and social determinants of children's eating patterns and diet quality. *Journal of the American College of Nutrition*. 2005. Vol. 24. № 2. P. 83-92. DOI: 10.1080/07315724.2005.10719448.
15. Shepherd J., Harden A., Rees R. et al. Young people and healthy eating: a systematic review of research on barriers and facilitators. *Health Education Research*. 2006. Vol. 21. № 2. P. 239-257. DOI: 10.1093/her/cyh060.
16. Story M., Neumark-Sztainer D., French S. Individual and environmental influences on adolescent eating behaviors. *Journal of the American Dietetic Association*. 2002. Vol. 102. № 3. P. S40-S51. DOI: 10.1016/s0002-8223(02)90421-9.
17. Darling N., Steinberg L. Parenting style as context: An integrative model. *Psychological Bulletin*. 1993. Vol. 113. № 3. P. 487-496.
18. McLean N., Griffin S., Toney K., Hardeman W. Family involvement in weight control, weight maintenance and weight-loss interventions: a systematic review of randomised trials. *International Journal of Obesity*. 2003. Vol. 27. № 9. P. 987-1005. doi: 10.1038/sj.ijo.0802383.
19. Lindsay A.C., Sussner K.M., Kim J., Gortmaker S. The role of parents in preventing childhood obesity. *Future of Children*. 2006. Vol. 16. № 1. P. 169-186. DOI: 10.1353/foc.2006.0006.
20. Al-Khudairy L., Loveman E., Colquitt J.L. et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. *Cochrane Library: Cochrane Reviews*. 2017. Vol. 6. № 6. CD012691. doi: 10.1002/14651858.CD012691.
21. de Vet E., de Ridder D.T., de Wit J.B. Environmental correlates of physical activity and dietary behaviours among young people: a systematic review of reviews. *Obesity Reviews*. 2011. Vol. 12. № 5. P. e130-e142. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00784.x.
22. Pearson N., Biddle S.J., Gorely T. Family correlates of fruit and vegetable consumption in children and adolescents: a systematic review. *Public Health Nutrition*. 2009. Vol. 12. № 2. P. 267-283. doi: 10.1017/S1368980008002589.
23. van der Horst K., Kremers S., Ferreira I. et al. Perceived parenting style and practices and the consumption of sugar-sweetened beverages by adolescents. *Health Education Research*. 2007. Vol. 22. № 2. P. 295-304. DOI: 10.1093/her/cyl080.
24. Darling N., Steinberg L. Parenting style as context: An integrative model. *Psychological Bulletin*. 1993. Vol. 113. P. 487-496.
25. Kremers S.P., Brug J., H. de Vries R.C. Parenting style and adolescent fruit consumption. *Engels Appetite*. 2003. Vol. 41. № 1. P. 43-50. DOI: 10.1016/s0195-6663(03)00038-2.
26. Ожиріння у дітей: Клінічна настанова, заснована на доказах. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2022_08_29_kn_ozhyrimya-u-ditej.pdf.
27. Ожиріння у дітей: стандарти медичної допомоги. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/40275-dn_1732_24092022_dod.pdf.

Отримано/Received 05.01.2023

Рецензовано/Revised 13.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 18.01.2023 ■

Information about authors

V.I. Velychko, MD, Head of the Department of Family Medicine and Polyclinic Therapy of the Odesa National Medical University, Professor, Head of the Association of Family Doctors of the Odesa Region, Odesa, Ukraine; e-mail: velichko_2007@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1936-3421>
D.O. Lahoda, Doctor of Philosophy in Medicine (PhD), Assistant Professor of the Department of Family Medicine and Polyclinic Therapy, Odesa National Medical University, Valikhovskiy lane, 2, Odesa, Ukraine 65000; phone +380 (96) 641 97 43; e-mail: dlagoda19@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0783-6225>
G.V. Kornovan PhD, Associate Professor of the Department of Family Medicine and Polyclinic Therapy, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: galynakornovan@yahoo.com
Y.I. Bazhora, PhD Assistant Professor of the Department of Family Medicine and Polyclinic Therapy, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: Bazhora777@ukr.net

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. Velychko, D.O. Lahoda, G.V. Kornovan, Y.I. Bazhora
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The role of the family in the treatment of obesity in children Clinical case

Abstract. According to recent studies, obesity is associated with genetic variations, iatrogenic conditions, viruses, environmental and behavioral factors. Currently, the treatment of childhood obesity is mainly aimed at limiting energy consumption by changing the child's lifestyle. Families bear the main social responsibility for raising and educating children. Family sports are an addition to school and play an indispensable role. The object of family sports intervention is not only children, but also parents. In addition, parents' behavior has a lot of influence on the formation of the views of teenagers. Eating habits and attitudes towards one's own nutrition are also formed thanks to parental example. This article highlights a clinical example of managing a family with a teenage boy diagnosed with obesity. Diet

and physical activity recommendations were given to the patient and his parents. Given that there is already a history of interventions to reduce body mass and the patient did not get the desired result, we suggested to focus on modifying the life of not only the patient, but also the family. Due to a comprehensive approach to lifestyle modification of the whole family, we obtained a positive result, namely: the patient reduced his body weight by 20.5 kg during the year of observation. In addition, a decrease in glycated hemoglobin from 6.0 to 5.48 % was observed, which is a good prognostic criterion for the further possible development of diabetes. The patient himself noted that he had improved relationships in the family and with peers.

Keywords: body weight; obesity; children; adolescents; family

УДК 616.36-07:575:577.213/.216

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1561>

Абатуров О.Є., Бабич В.Л.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Роль мікроРНК у розвитку захворювань гепатобіліарної системи

Резюме. У науковому огляді висвітлено роль мікроРНК у розвитку захворювань гепатобіліарної системи. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library. Авторами надана інформація щодо генерації різними типами клітин гепатобіліарної системи певного спектра мікроРНК. Авторами наводяться, що гепатоцит-асоційованими мікроРНК є miR-122-5p, miR-101, miR-192, miR-193, miR-194, miR-802. Відомо, що в регуляції запального процесу беруть участь численні мікроРНК: miR-21, miR-29a, miR-96, miR-122, miR-125b, miR-132, miR-155, miR-146a, miR-150, miR-155, miR-181 і let-7. З безлічі мікроРНК, що беруть участь у регуляції процесу запалення в печінці, найбільш вивченими є miR-122, miR-155. Показано, що мікроРНК — let-7d, miR-15b, miR-19b, miR-21, miR-24, miR-29c, miR-122, miR-145, miR-155, miR-199, miR-200c, miR-378a — є найважливішими модуляторами активності розвитку фіброзу в різних тканинах організму, у тому числі в тканині печінки. Наведено мікроРНК, які беруть участь у розвитку TGF- β 1-індукованого фіброзу печінки. Науковці вважають, що оскільки мікроРНК регулюють клітинний цикл, проліферацію і апоптоз клітин, вони є факторами, які суттєво визначають розвиток пухлин гепатобіліарної системи. Підкреслено, що зміни мікроРНК-профілю в тканині печінки або сироватці крові мають свою діагностичну цінність. Наведені модуляції мікроРНК, що з великим ступенем імовірності асоційовані з конкретними хворобами печінки й жовчовивідних шляхів. Отже, у розвитку захворювань гепатобіліарної системи важливу роль відіграють різні мікроРНК. Певний спектр мікроРНК генерується різними типами клітин і відіграє важливу роль у дозріванні й функціонуванні гепатобіліарної системи. МікроРНК опосередковано беруть участь у синтезі білків, диференціюванні клітин, тканин і відіграють важливу патогенетичну роль у розвитку захворювань гепатобіліарної системи. Найважливішою властивістю мікроРНК є їх висока стійкість до дії ферментативних субстанцій, що дозволяє використовувати їх як діагностичні або прогностичні біомаркери.

Ключові слова: мікроРНК; гепатобіліарна система; запалення; фіброз; діагностичні маркери; огляд

Вступ

Захворювання гепатобіліарної системи являють собою групу хвороб, що посідають одне з перших місць у структурі хронічної патології травного тракту. До найбільш поширених патологічних станів і захворювань печінки належать печінкова недостатність, гепатити, алкогольна й неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома; а гепатобіліарної системи — функціональні за-

хворювання жовчовивідних шляхів, жовчнокам'яна хвороба, холангіопатії [3–6, 33].

МікроРНК відіграють важливу роль у розвитку захворювань різних органів і систем, у тому числі органів травлення. Лише останні два десятиріччя науковці почали вивчати зміни спектра експресії мікроРНК при захворюваннях гепатобіліарної системи [1, 2, 7, 10, 30, 34, 67]. У базі даних Human miRNA Disease Database містяться відомості про 572 мікроРНК, що асоційовані

приблизно із 70 захворюваннями людини (<http://cmbi.bjmu.edu.cn/hmdd>; Statistics about the current Human GENCODE Release) [27, 53]. Численні мікроРНК регулюють становлення гепатобіліарної системи, певним чином діючи на конкретні клітини.

Роль мікроРНК у розвитку захворювань гепатобіліарної системи

Тканина печінки складається з різноманітних клітин, ідентифіковано щонайменше 15 різних типів клітин: гепатоцити, HSC, клітини Купфера, синусоїдальні ендотеліальні клітини, портальні фібробласти, холангіоцити та інші [12, 43]. Основними клітинами печінки є гепатоцити, які становлять 70–80 % маси тканини пе-

чінки. На холангіоцити припадає лише 3–5 % від усієї популяції клітин печінки [21]. Активність генерації мікроРНК визначає дозрівання, проліферацію гепатоцитів, HSC, холангіоцитів й інших клітин гепатобіліарної системи (табл. 1).

Різні типи клітин гепатобіліарної системи генерують певний спектр мікроРНК.

Гепатоцит-асоційованими мікроРНК є miR-122-5p, miR-101, miR-192, miR-193, miR-194, miR-802. Експресія всіх даних мікроРНК індукується ядерним фактором 4α гепатоцитів (hepatocyte nuclear factor 4α — HNF4), який зв’язується безпосередньо з промоторами генів мікроРНК і/або взаємодіє із загальним фактором транскрипції SP1, який сприяє генера-

Таблиця 1. МікроРНК, які беруть участь у диференціюванні й дозріванні гепатоцитів, зірчастих клітин печінки й холангіоцитів [15]

МікроРНК	Тип тканини/клітини	Цільові гени	Функція
1	2	3	4
Розвиток гепатоцитів			
miR-122	BMEL	–	Формує петлю позитивного зворотного зв’язку з фактором транскрипції HNF6 у мережі регуляції диференціювання гепатоцитів
	CCL-9,1	–	Регулює диференціацію і дозрівання тканини печінки
	C57BL/6J печінки мишей і людини/ HepG2, Huh-7	Cul1	Регулює проліферацію і диференціювання гепатоцитів
miR-148a	Фетальні гепатобластами мишей і клітинні лінії людини HepG2, Hep3B, Huh-7	DNMT1	Сприяє диференціації печінки
miR-33	Клітинні лінії печінки C57BL/6 мишей і Huh-7 людини	ABCB11 ATP8B1	Регулює трансмембранний транспорт у клітинах жовчовивідних проток
Проліферація гепатоцитів при регенерації печінки			
miR-21	Печінка мишей і щурів	PELI1, BTG2	Сприяє проліферації гепатоцитів
miR-23b	Печінка і клітинна лінія щурів BRL-3A	SMAD3	Сприяє проліферації гепатоцитів
miR-26a	Печінка мишей	CCND2, CCNE2	Інгібує проліферацію гепатоцитів
miR-33	Печінка і клітинна лінія мишей A549, Huh-7	CDK6, CCND1	Інгібує проліферацію гепатоцитів
miR-34a	Печінка щурів	INHBB, MET	Інгібує проліферацію гепатоцитів
miR-127	Печінка щурів	BCL6, SETD8	Інгібує проліферацію гепатоцитів
miR-221	Печінка мишей	P27, P57, ARNT	Сприяє проліферації гепатоцитів
Розвиток зірчастих клітин печінки			
miR-27a, b	HSC щурів	RXRa	Сприяє проліферації HSC і пригнічує накопичення ліпідів
miR-29b	HSC мишей і людини	COL1A1	Інгібує активацію і проліферацію HSC
miR-150	HSC людини	COL1A1, COL4A4, c-MYB	Інгібує активацію і проліферацію HSC
miR-194	HSC людини	RAC1	Інгібує активацію і проліферацію HSC
miR-15b	HSC щурів	BCL2	Сприяє апоптозу HSC
miR-16	HSC щурів	CD-1, BCL2	Інгібує проліферацію і сприяє апоптозу HSC
miR-19b	HSC людини й щурів	TGFBR11	Інгібує активацію і проліферацію HSC

Закінчення табл. 1

1	2	3	4
miR-146a	HSC щурів	SMAD4	Інгібує проліферацію і сприяє апоптозу HSC
miR-195	HSC людини	Cyclin E1	Інгібує активацію і проліферацію HSC
miR-335	HSC щурів	TNC	Інгібує проліферацію і міграцію HSC
Розвиток холангіоцитів			
miR-23b, miR-27b, miR-24-1	HBC-3–5	SMAD3, SMAD4	Інгібують експресію генів клітин жовчних проток
miR-30a	Риби	AK1, TNRC6a	Сприяє розвитку жовчних проток

ції мікроРНК [42]. Приблизно 70 % молекул miR-122 усього організму зосереджені в тканині печінки [25]. МікроРНК miR-194 локалізується переважно в гепатоцитах і не експресується в непаренхімальних клітинах печінки [44]. МікроРНК miR-122 відіграє центральну роль у розвитку, диференціюванні й функціонуванні гепатоцитів [9]. Остаточне диференціювання печінки пов’язане з miR-122-опосередкованим пригніченням активності експресії генів у стовбурових і ембріональних клітинах, що не властиві гепатоцитам [32]. МікроРНК miR-122 бере участь у регуляції обміну холестерину, тригліцеридів і активності лужної фосфатази [56]. Деякі гепатоспецифічні мікроРНК рекрутують епігенетичні модифікатори. Так, miR-101 повертає субодиницю zeste 2 репресивного полікомб-комплексу 2 (enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit — EZH2), miR-192 взаємодіє з гістоном H3.3, а miR-194 рекрутує протеїн-1, що зв’язує хромодомен ДНК гелікази (chromodomain helicase DNA binding protein 1 — Chd1). МікроРНК miR-802 бере участь у регуляції холангіогенезу [42]. Зірчасті клітини печінки експресують miR-29, miR-34, miR-199 і miR-200, miR-221/222, які зумовлюють розвиток фіброзу печінки [26, 28, 46, 60]. Клітини Купфера (макрофаги печінки) є найважливішими продуцентами miR-132 і miR-155 [8, 36].

Синусоїдальні ендотеліальні клітини, які становлять близько 50 % непаренхімальних клітин печінки, експресують miR-199 і miR-511-3р [49, 64]. Надекспресія miR-199 пригнічує експресію генів гіпоксія-індукованого фактора 1α і ендотеліну 1 [64]. Shingo Oda та співавт. [49] вважають, що підвищення концентрації miR-511-3р у сироватці крові специфічно свідчить про пошкодження синусоїдальних ендотеліальних клітин печінки.

МікроРНК, що асоційовані з гепатобілярною системою, відіграють важливу роль не тільки в дозріванні й функціонуванні гепатобілярної системи, але й у розвитку таких патологічних процесів, як запалення і фіброз.

У регуляції запального процесу беруть участь численні мікроРНК: miR-21, miR-29a, miR-96, miR-122, miR-125b, miR-132, miR-155, miR-146a, miR-150, miR-155, miR-181 і let-7 [19, 20, 23, 45, 47, 48, 65, 67]. З безлічі мікроРНК, що беруть участь в регуляції процесу

запалення в печінці, найбільш вивченими є miR-122, miR-155.

Більшість захворювань печінки супроводжується зниженням експресії miR-122 у тканині печінки й підвищенням рівня циркулюючих miR-122 у сироватці крові. Дефіцит miR-122 у тканині печінки експериментальних мишей супроводжується посиленням продукції хемокинів Ccl2 [55], що призводить до рекрутування в печінку прозапальних CD11b^{hi}Gr1⁺-клітин (моноцитів і нейтрофілів), які активно продукують IL-6 і TNF-α [24]. У той же час надекспресія miR-122 запобігає розвитку запалення в тканині печінки [37].

МікроРНК miR-155 підтримує запальну реакцію за рахунок пригнічення експресії таких факторів, як фактор-6 В-клітинної лімфоми (B cell CLL/lymphoma 6 — BCL6), інозитол-поліфосфат-5-фосфатаза D (inositol polyphosphate-5-phosphatase D — INPP5D), супресор цитокінового каскаду 1 (suppressor of cytokine signaling 1 — SOCS1) [11, 59].

МікроРНК — let-7d, miR-15b, miR-19b, miR-21, miR-24, miR-29c, miR-122, miR-145, miR-155, miR-199, miR-200c, miR-378a — є найважливішими модуляторами активності розвитку фіброзу в різних тканинах організму, у тому числі в тканині печінки [56, 63]. Розвиток фіброзу печінки супроводжується зниженням експресії miR-29a, miR-29b, miR-15a, miR-195, miR-200a, miR-378a і підвищенням рівня генерації miR-34a, miR-34b, miR-15b, miR-16, miR-199a, miR-200c [28].

Зниження внутрішньотканинного вмісту miR-122 також сприяє розвитку фіброзу печінки за рахунок модуляції активності сигнального шляху NEAT1-miR-122-KLF6 [66]. Wei-Chih Tsai та співавт. [57] виявили, що початок розвитку фіброзу печінки може бути частково пов’язаний з дією протеїну Круппель-подібного фактора 6 (Kruppel like factor 6 — Klf6), мРНК якого є мішенню miR-122. Зниження сили інгібуючої дії miR-122 супроводжується посиленням експресії Klf6, який активує HSC і процес фіброгенезу. Активатор транскрипції Klf6 підсилює експресію гена Tgfb1, що призводить до надлишкової продукції TGF-β1 — фактора, який, рецептор-залежним чином порушуючи фактор транскрипції Smad3, активує HSC [58, 61]. Після активації HSC набувають проліферативного, прозапального і профіброгенного фенотипу. Активні HSC трансдиференціюються в міофібробластоподіб-

ні клітини, які характеризуються високою експресією α -гладеньком'язового актину (α -SMA) і компонентів екстрацелюлярного матриксу. Зірчасті клітини печінки є основними продуцентами компонентів екстрацелюлярного матриксу й ключовими рушіями фіброзу печінки [18]. У регуляцію активності TGF- β 1-індукованого фіброзу печінки залучені й інші мікроРНК (табл. 2).

З огляду на те, що мікроРНК регулюють клітинний цикл, проліферацію і апоптоз клітин, вони є факторами, які суттєво визначають розвиток пухлин гепатобіліарної системи [14, 20, 22, 31].

Отже, мікроРНК беруть участь у патогенезі практично всіх запальних, метаболічних і неопластичних захворювань гепатобіліарної системи (рис. 1) [29, 50, 62, 65].

Діагностична значимість циркулюючих мікроРНК при захворюваннях гепатобіліарної системи

Зміни мікроРНК-профілю в тканині печінки або сироватці крові мають свою діагностичну цінність, поєднання змін різних мікроРНК можуть стати

сигнатурами, що специфічні для певних захворювань гепатобіліарної системи [16, 19, 35, 38, 39, 41, 51, 52]. У табл. 3 наведені модуляції мікроРНК, які з великим

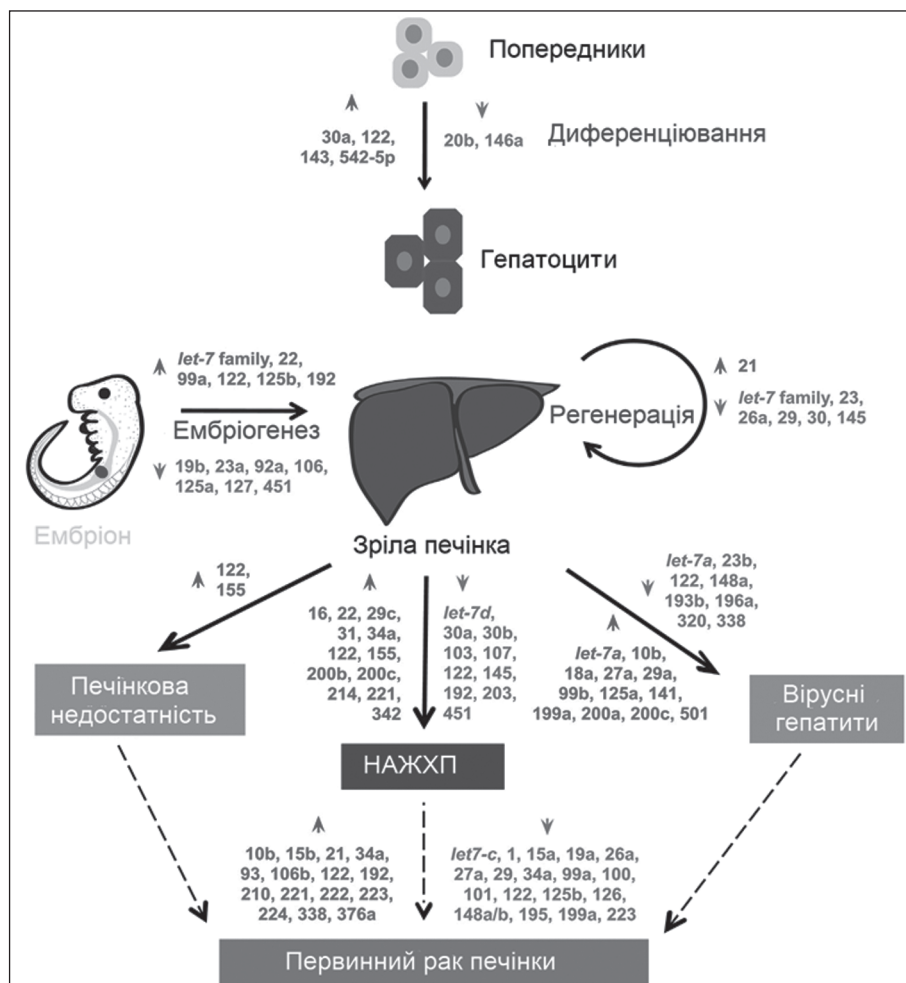


Рисунок 1. Участь мікроРНК у дозріванні печінки й розвитку захворювань гепатобіліарної системи [17]

Таблиця 2. МікроРНК, які беруть участь у розвитку TGF- β 1-індукованого фіброзу печінки [28, 63]

МікроРНК	Таргетний ген	Ефект
miR-16	HGF↓, Smad7↓	Посилення TGF-β1-індукованого фіброзу
miR-21	Smad7↓, TGF-β рецептор III↓, PDCD4↓	Пригнічення розвитку фіброзу печінки й індукція диференціювання міофібробластів
miR-29	ADAM12↓, ADAM19↓, COL1A1↓, COL1A2↓, COL3A1↓, COL5A1↓, COL 4↓, Smad 3↓, T-bet↓, SP1↓, IGF 1↓, LIF↓, TPM1↓, LAM-C1↓	Інгібування трансдиференціювання міобластів у міофібробласти і синтез COL1 і COL4 у HSC
miR-30	KLF11↓, UCP2↓	Індукція апоптозу HSC
miR-34	Notch1↓, Jagged1↓	Пригнічення активності TGF-β1-індукованого фіброзу
miR-122	P4HA1↓, TGF-β1↓	Запобігання індукованого гіпоксією епітеліально-мезенхімального переходу
miR-199	HGF↓	Зниження продукції колагену, активації HSC, інгібування активності фіброзу
miR-200c	FAP-1↓	Посилення TGF-β1-індукованого фіброзу
miR-378a-3p	Gli3↓	Посилення TGF-β1-індукованого фіброзу
miR-744	TGF-β1↓	Пригнічення активності HSC і експресії профібротичних генів: віментину, α-SMA і колагену (ColIα1)

Таблиця 3. Діагностично значущі сигнатури для захворювань гепатобіліарної системи [13, 29, 40, 54, 60]

Захворювання	Біологічний матеріал	Уміст	
		Підвищення	Зниження
Захворювання печінки			
Гостра печінкова недостатність	Сироватка крові	miR-122 miR-192 miR-194 miR-210 miR-483 miR-4532	miR-455-3p miR-1281
Неалкогольна жирова хвороба печінки	Сироватка крові	miRR-34a, miR-122, miR-146a miR-146b miR-152 miR-192 miR-200a miR-200b miR-200c	
Неалкогольний стеатогепатит	Сироватка крові	miR-19a miR-19b miR-122 miR-125b miR-192 miR-375	
Цироз печінки	Сироватка крові	miR-513-3p miR-571	miR-29
Гепатоцелюлярна карцинома	Сироватка крові	miR-21 miR-122 miR-221 miR-222	miR-22 miR-181 miR-221
Холангіопатії			
Первинний склерозуючий холангіт	Сироватка крові	miR-122 miR-126 miR-26a miR-30b miR-193b miR-885-5p miR-1281	miR-200c
	Жовч	miR-412 miR-640 miR-1537 miR-3189	
	Біоптат печінки	miR-378a-5p	
Первинний біліарний холангіт	Сироватка крові	miR-139-5p	miR-92a miR-572
	Біоптат печінки	miR-139-5p miR-506	
Атрезія жовчних шляхів	Сироватка крові	miR-21 miR-92a miR-150-3p miR-4689	miR-4429
	Біоптат печінки	miR-200a miR-200b	miR-124
Полікістозна хвороба печінки	Біоптат печінки		miR-15a
	Сироватка крові	miR-21 miR-181c miR-200c	miR-122 miR-32
Холангіокарцинома	Біоптат печінки	miR-21 miR-34a miR-221	let-7c miR-99a miR-101 miR-125b

ступенем ймовірності асоційовані з конкретними хворобами печінки й жовчовивідних шляхів.

Вважають, що визначення даних мікроРНК-профілів буде сприяти ранній діагностиці захворювань гепатобіліарної системи.

Висновки

Отже, у розвитку захворювань гепатобіліарної системи важливу роль відіграють різні мікроРНК. Певний спектр мікроРНК генерується різними типами клітин і відіграє важливу роль у дозріванні й функціонуванні гепатобіліарної системи. Деякі гепатоспецифічні мікроРНК рекрутують епігенетичні модифікатори. Патологія гепатобіліарної системи супроводжується зміною спектра мікроРНК, які беруть участь у функціонуванні печінки й жовчних ходів і розвитку таких патологічних процесів, як запалення і фіброз. МікроРНК опосередковано беруть участь у синтезі білків, диференціюванні клітин, тканин і відіграють важливу патогенетичну роль у розвитку захворювань гепатобіліарної системи. Найважливішою властивістю мікроРНК є їх висока стійкість до дії ферментативних субстанцій, що дозволяє використовувати їх як діагностичні й прогностичні біомаркери.

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

Список літератури

1. Абатуров О.Є., Бабич В.Л. Роль мікро-РНК при захворюваннях біліарної системи. *Здоров'я дитини*. 2017. 7(12). 155–161. DOI: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116191
2. Абатуров О.Є., Бабич В.Л. Світ мікроРНК гепатобіліарної системи. *Здоров'я дитини*. 2021. 1(16). 122–131. DOI: 10.22141/2224-0551.16.1.2021.226462
3. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Михеева П.С., Сучкова Е.В. Механізми порушень моторно-евакуаторної функції желчного пузыря і їх значення в розвитку холелітіаза. *Архивъ внутренней медицины*. 2018. 1. 53–58.
4. Волосовець О.П., Зубаренко О.В., Кривопустов С.П. та ін. *Педіатрія (гастроентерологія та патологія раннього віку): навч. посібник*. Одеса: Друк Південь, 2017. 264 с.
5. Пархоменко Л.К., Страшок Л.А., Ісакова М.Ю., Єщенко А.В., Хоменко М.А., Павлова О.С., Кварацхелія Т.М. Удосконалення діагностики й лікування гепатобіліарної патології в підлітків з ожирінням. *Здоров'я дитини*. 2018. 14 (Додаток 1. Дитяча гастроентерологія та нутриціологія). doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.13.0.2018.131180>.
6. Шадрін О.Г., Чернега Н.Ф. Мікробіота та захворювання гепатобіліарної системи: нові можливості в лікуванні дітей раннього віку. *Здоров'я дитини*. 2015. 65(5). 23–29.
7. Akbulut U.E. Plasma MicroRNA (miRNA)s as Novel Markers of Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Biomarkers in Nutrition*. 2022. 517–534. doi: 10.1007/978-3-031-07389-2_30.
8. Bala S., Szabo G. MicroRNA Signature in Alcoholic Liver Disease. *Int. J. Hepatol*. 2012. 2012. 498232. doi: 10.1155/2012/498232.
9. Bandiera S., Pfeffer S., Baumert T.F., Zeisel M.B. miR-122 — a key factor and therapeutic target in liver disease. *J. Hepatol*. 2015 Feb. 62(2). 448–57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.10.004.
10. Barbato A., Piscopo F., Salati M., Reggiani-Bonetti L., Franco B., Carotenuto P. Micro-RNA in Cholangiocarcinoma: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Journal of Molecular Pathology*. 2022. 3(2). 88–103. <https://doi.org/10.3390/jmp3020009>.
11. Blaya D., Aguilar-Bravo B., Hao F. Expression of microRNA-155 in inflammatory cells modulates liver injury. *Hepatology*. 2018 Feb 8. doi: 10.1002/hep.29833.
12. Bouwens L., De Bleser P., Vanderkerken K. et al. Liver cell heterogeneity: functions of non-parenchymal cells. *Enzyme*. 1992. 46(1–3). 155–68. PMID: 1289080.
13. Calvopina D.A., Coleman M.A., Lewindon P.J., Ramm G.A. Function and Regulation of MicroRNAs and Their Potential as Biomarkers in Paediatric Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2016 Oct 27. 17(11). pii: E1795. doi: 10.3390/ijms17111795.
14. Chen C., Jiang J., Fang M. et al. MicroRNA-129-2-3p directly targets Wip1 to suppress the proliferation and invasion of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Cancer*. 2020. 11(11). 3216–24. doi: 10.7150/jca.41492.
15. Chen Y., Verfaillie C.M. MicroRNAs: the fine modulators of liver development and function. *Liver Int*. 2014 Aug. 34(7). 976–90. doi: 10.1111/liv.12496.
16. Demarez C., Hubert C., Sempoux C., Lemaigre F.P. Expression of Molecular Differentiation Markers Does Not Correlate with Histological Differentiation Grade in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *PLoS ONE*. 2016. 11(6). e0157140. doi: 10.1371/journal.pone.0157140.
17. Finch M.L., Marquardt J.U., Yeoh G.C., Callus B.A. Regulation of microRNAs and their role in liver development, regeneration and disease. *Int. J. Biochem. Cell. Biol*. 2014 Sep. 54. 288–303. doi: 10.1016/j.biocel.2014.04.002.
18. Friedman S.L. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2010 Aug. 7(8). 425–36. doi: 10.1038/nrgastro.2010.97.
19. Goldschmidt I., Thum T., Baumann U. Circulating miR-21 and miR-29a as Markers of Disease Severity and Etiology in Cholestatic Pediatric Liver Disease. *J. Clin. Med*. 2016 Mar. 5(3). 28. doi: 10.3390/jcm5030028.
20. Guo X., Lv X., Ma Y., Chen L., Chen Y. Circulating miR-21 serves as a serum biomarker for hepatocellular carcinoma and correlated with distant metastasis. *Oncotarget*. 2017. 8. 44050–8. doi: 10.18632/oncotarget.17211.
21. Hall C., Sato K., Wu N. et al. Regulators of Cholangiocyte Proliferation. *Gene Expr*. 2017 Feb. 10. 17(2). 155–171. doi: 10.3727/105221616X692568.
22. Hayes C.N., Chayama K. MicroRNAs as Biomarkers for Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Int. J. Mol. Sci*. 2016 Feb 24. 17(3). 280. doi: 10.3390/ijms17030280.
23. Hegazy M.A., Abd ALgwad I., Abuel Fadl S., Sayed Hassan M., Ahmed Rashed L., Hussein M.A. Serum Micro-RNA-122 Level as a Simple Noninvasive Marker of MAFLD Severity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 May 19. 14. 2247–2254. doi: 10.2147/DMSO.S291595. PMID: 34040409; PMCID: PMC8142686.
24. Hsu S.H., Wang B., Kota J. et al. Essential metabolic, anti-inflammatory, and anti-tumorigenic functions of miR-122 in liver. *J. Clin. Invest*. 2012 Aug. 122(8). 2871–83. doi: 10.1172/JCI63539.
25. Hu J., Xu Y., Hao J. et al. MiR-122 in hepatic function and liver diseases. *Protein Cell*. 2012 May. 3(5). 364–71. doi: 10.1007/s12338-012-2036-3.
26. Huang Y.H., Yang Y.L., Wang F.S. The Role of miR-29a in the Regulation, Function, and Signaling of Liver Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2018 Jun 27. 19(7). pii: E1889. doi: 10.3390/ijms19071889.

27. Human miRNA Disease Database. <http://cmbi.bjmu.edu.cn/hmdd>.
28. Jiang X.P., Ai W.B., Wan L.Y. et al. The roles of microRNA families in hepatic fibrosis. *Cell. Biosci.* 2017 Jul 4. 7. 34. doi: 10.1186/s13578-017-0161-7.
29. Kennedy I., Francis H., Meng F. et al. Diagnostic and therapeutic potentials of microRNAs in cholangiopathies. *Liver Res.* 2017 Jun. 1(1). 34-41. doi: 10.1016/j.livres.2017.03.003.
30. Kerr T.A., Korenblat K.M., Davidson N.M. MicroRNAs and liver disease. *Transl. Res.* 2011. 157. 241-52. doi: 10.1016/j.trsl.2011.01.008.
31. Kitano M., Bloomston P.M. Hepatic stellate cells and microRNAs in pathogenesis of liver fibrosis. *J. Clin. Med.* 2016. 5. E38. doi: 10.3390/jcm5030038.
32. Krützfeldt J., Rajewsky N., Braich R. et al. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. *Nature.* 2005 Dec 1. 438(7068). 685-9. doi: 10.1038/nature04303.
33. Kul K., Serin E., Yakar T. et al. Autonomic neuropathy and gallbladder motility in patients with liver cirrhosis. *Turk. J. Gastroenterol.* 2015 May. 26(3). 254-8. doi: 10.5152/tjg.2015.4469.
34. Lekka E., Hall J. Non-coding RNAs in Disease. *FEBS Lett.* 2018 Jul 4. doi: 10.1002/1873-3468.13182.
35. Letelier P., Riquelme I., Hernández A.H., Guzmán N., Farias J.G., Roa J.C. Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Biliary Tract Cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2016 May. 17(5). 791. doi: 10.3390/ijms17050791.
36. Li J., Gong J., Li P. et al. Knockdown of microRNA-155 in Kupffer cells results in immunosuppressive effects and prolongs survival of mouse liver allografts. *Transplantation.* 2014 Mar 27. 97(6). 626-35. doi: 10.1097/TP.000000000000061.
37. Li M., Tang Y., Wu L. et al. The hepatocyte-specific HNF4 α /miR-122 pathway contributes to iron overload-mediated hepatic inflammation. *Blood.* 2017 Aug 24. 130(8). 1041-1051. doi: 10.1182/blood-2016-12-755967.
38. Li S.C., Wang F.S., Yang Y.L., Tiao M.M., Chuang J.H., Huang Y.H. Microarray Study of Pathway Analysis Expression Profile Associated with MicroRNA-29a with Regard to Murine Cholestatic Liver Injuries. *Int. J. Mol. Sci.* 2016 Mar 1. 17(3). 324. doi: 10.3390/ijms17030324.
39. Liu J., Xiao Y., Wu X.K., Jiang L.C., Yang S.R., Ding Z.M. et al. A circulating microRNA signature as noninvasive diagnostic and prognostic biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis. *BMC Genomics.* 2018. 19. 188. doi: 10.1186/s12864-018-4575-3
40. Loosen S.H., Schueller F., Trautwein C. et al. Role of circulating microRNAs in liver diseases. *World J. Hepatol.* 2017 Apr 28. 9(12). 586-594. doi: 10.4254/wjh.v9.i12.586.
41. López-Riera M., Conde I., Castell J.V., Jover R. A Novel MicroRNA Signature for Cholestatic Drugs in Human Hepatocytes and Its Translation into Novel Circulating Biomarkers for Drug-Induced Liver Injury Patients. *Toxicological Sciences.* 2020. 2(173). 229-43. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz138>.
42. Lu H., Lei X., Liu J. et al. Regulation of hepatic microRNA expression by hepatocyte nuclear factor 4 alpha. *World J. Hepatol.* 2017 Feb 8. 9(4). 191-208. doi: 10.4254/wjh.v9.i4.191.
43. Malarkey D.E., Johnson K., Ryan L. et al. New insights into functional aspects of liver morphology. *Toxicol. Pathol.* 2005. 33(1). 27-34. doi: 10.1080/01926230590881826.
44. Meng Z., Fu X., Chen X. et al. miR-194 is a marker of hepatic epithelial cells and suppresses metastasis of liver cancer cells in mice. *Hepatology.* 2010 Dec. 52(6). 2148-57. doi: 10.1002/hep.23915.
45. Momen-Heravi F., Bala S. miRNA regulation of innate immunity. *J. Leukoc. Biol.* 2018 Apr 14. doi: 10.1002/JLB.3MIR1117-459R.
46. Murakami Y., Toyoda H., Tanaka M. et al. The progression of liver fibrosis is related with overexpression of the miR-199 and 200 families. *PLoS One.* 2011 Jan 24. 6(1). e16081. doi: 10.1371/journal.pone.0016081.
47. Nejad C., Pillman K.A., Siddle K.J. et al. miR-222 isoforms are differentially regulated by type-I interferon. *RNA.* 2018 Mar. 24(3). 332-341. doi: 10.1261/rna.064550.117.
48. Neudecker V., Yuan X., Bowser J.L., Eltzschig H.K. MicroRNAs in mucosal inflammation. *J. Mol. Med. (Berl).* 2017 Sep. 95(9). 935-949. doi: 10.1007/s00109-017-1568-7.
49. Oda S., Takeuchi M., Akai S. et al. miRNA in Rat Liver Sinusoidal Endothelial Cells and Hepatocytes and Application to Circulating Biomarkers that Discern Pathogenesis of Liver Injuries. *Am. J. Pathol.* 2018 Apr. 188(4). 916-928. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.12.007.
50. Otsuka M., Kishikawa T., Yoshikawa T. et al. MicroRNAs and liver disease. *J. Hum. Genet.* 2017 Jan. 62(1). 75-80. doi: 10.1038/jhg.2016.53.
51. Rangel G., Wanram S., Umemura T. Circulating Exosomal microRNAs as Prognostic Biomarkers in Cholangiocarcinoma: A Systematic Review. *Nanomedicine and Nanoscience Technology: Open Access.* 2021. 1(1). 1-4.
52. Sakamoto T., Morishita A., Nomura T., Tani J., Miyoshi H. et al. Identification of microRNA profiles associated with refractory primary biliary cirrhosis. *Mol. Med. Rep.* 2016 Oct. 14(4). 3350-6. doi: 10.3892/mmr.2016.5606.
53. Statistics about the current Human GENCODE Release (version 27) (January 2017 freeze, GRCh38) — Ensembl 90. <https://www.gencodegenes.org/stats/current.html>.
54. Szabo G., Bala S. MicroRNAs in liver disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013 Sep. 10(9). 542-52. doi: 10.1038/nrgastro.2013.87.
55. Tang Y., Jia W., Niu X. et al. CCL2 is Upregulated by Decreased miR-122 Expression in Iron-Overload-Induced Hepatic Inflammation. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017. 44(3). 870-883. doi: 10.1159/000485355.
56. Thakral S., Ghoshal K. miR-122 is a unique molecule with great potential in diagnosis, prognosis of liver disease, and therapy both as miRNA mimic and antimir. *Curr. Gene Ther.* 2015. 15(2). 142-50. doi: 10.2174/1566523214666141224095610. PMID: 25537773.
57. Tsai W.C., Hsu S.D., Hsu C.S. et al. MicroRNA-122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis. *J. Clin. Invest.* 2012 Aug. 122(8). 2884-97. doi: 10.1172/JCI63455.
58. Tu X., Zhang H., Zhang J. et al. MicroRNA-101 suppresses liver fibrosis by targeting the TGF β signalling pathway. *J. Pathol.* 2014 Sep. 234(1). 46-59. doi: 10.1002/path.4373.
59. Wang W., Bian H., Li F. et al. HBeAg induces the expression of macrophage miR-155 to accelerate liver injury via promoting production of inflammatory cytokines. *Cell. Mol. Life Sci.* 2018 Jul. 75(14). 2627-2641. doi: 10.1007/s00018-018-2753-8.
60. Wang X.W., Heegaard N.H., Orum H. MicroRNAs in liver disease. *Gastroenterology.* 2012 Jun. 142(7). 1431-43. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.007.
61. Watanabe K., Ohnishi S., Manabe I. et al. KLF6 in nonalcoholic fatty liver disease: role of fibrogenesis and carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2008 Jul. 135(1). 309-12. doi: 10.1053/j.gastro.2008.06.014.
62. Yamaura Yu., Naoyuki T., Shingo T., Shinsaku T. et al. Serum microRNA profiles in patients with chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis, nonalcoholic steatohepatitis, or drug-induced liver injury. *Clinical Biochemistry.* 2017. 18(50). 1034-39. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.08.010.
63. Yang C., Zheng S.D., Wu H.J., Chen S.J. Regulatory Mechanisms of the Molecular Pathways in Fibrosis Induced by MicroRNAs.

Chin. Med. J. (Engl). 2016 Oct 5. 129(19). 2365-72. doi: 10.4103/0366-6999.190677.

64. Yeligar S., Tsukamoto H., Kalra V.K. Ethanol-induced expression of ET-1 and ET-BR in liver sinusoidal endothelial cells and human endothelial cells involves hypoxia-inducible factor-1 α and microRNA-199 J. *Immunol*. 2009 Oct 15. 183(8). 5232-43. doi: 10.4049/jimmunol.0901084.

65. Yin X., Chai Z., Sun X., Chen J., Wu X., Yang L., Zhou X., Liu F. Overexpression of microRNA-96 is associated with poor prognosis and promotes proliferation, migration and invasion in cholangiocarcinoma cells via MTSS1. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020. 4(19). 2757-65. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8502>.

66. Yu F., Jiang Z., Chen B. et al. NEAT1 accelerates the progression of liver fibrosis via regulation of microRNA-122 and Kruppel-like factor 6. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2017 Nov. 95(11). 1191-1202. doi: 10.1007/s00109-017-1586-5.

67. Zhang T., Yang Z., Kusumanchi P., Han S., Liangpunsakul S. Critical Role of microRNA-21 in the Pathogenesis of Liver Diseases. *Front. Med*. 2020. 7. 7. doi: 10.3389/fmed.2020.00007.

Отримано/Received 03.01.2023

Рецензовано/Revised 11.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 18.01.2023 ■

Information about authors

Oleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; <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 own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.E. Abaturov, V.L. Babych

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

The role of miRNAs in the development of hepatobiliary diseases

Abstract. The role of miRNA in the development of hepatobiliary diseases is considered in the scientific review. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library databases. The authors provided information on the generation of a certain spectrum of miRNA by different types of cells of the hepatobiliary system. The authors state that miR-122-5p, miR-101, miR-192, miR-193, miR-194, miR-802 are hepatocyte-associated microRNAs. It is known that numerous microRNAs are involved in the regulation of the inflammatory process: miR-21, miR-29a, miR-96, miR-122, miR-125b, miR-132, miR-155, miR-146a, miR-150, miR-155, miR-181 and let-7. Among the many microRNAs involved in the regulation of inflammation in the liver, miR-122 and miR-155 are the most studied. It is stated that microRNAs such as let-7d, miR-15b, miR-19b, miR-21, miR-24, miR-29c, miR-122, miR-145, miR-155, miR-199, miR-200c, miR-378a are the most important modulators for the activity of fibrosis development in various tissues of the body, including liver tissue. MicroRNAs involved in the develop-

ment of TGF- β 1-induced liver fibrosis are presented. Scientists believe that since microRNAs regulate the cell cycle, proliferation and apoptosis of cells, they are factors that significantly affect the development of hepatobiliary tumors. It is emphasized that changes in miRNA profile in liver tissue or blood serum have their diagnostic value. Modulations of microRNAs are shown, which are associated with specific diseases of the liver and biliary tract with a high degree of probability. Thus, various miRNAs play an important role in the development of hepatobiliary diseases. A certain spectrum of miRNAs is generated by different cell types and plays an important role in the maturation and functioning of the hepatobiliary system. MicroRNAs indirectly participate in the synthesis of proteins, differentiation of cells, tissues and play an important pathogenetic role in the development of hepatobiliary diseases. The most important feature of microRNAs is their high resistance to the action of enzymatic substances, which allows them to be used as diagnostic or prognostic biomarkers.

Keywords: microRNA; miRNA; miR; hepatobiliary system; inflammation; fibrosis; diagnostic markers; review

ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) *Відновлення репродуктивного здоров'я*



Профілактика та лікування



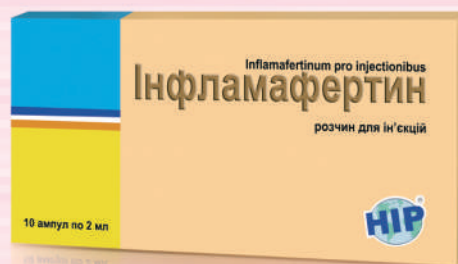
запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



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.** **Фармакокінетика.** Лікарський засіб має імунотропну дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокинів, впливає на регуляторну активність субпопуляції лімфоцитів. При аутоімунноагресивних захворюваннях або синдромах зменшує прояви імунозалежного запалення, збільшує кількість CD4+/25+ та CD8+/25+ клітин, особливо рівня IL-10 у сироватці крові. **Препарат має значну протизапальну та розміктувальну дію, зменшує інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів у вогнищі запалення. Прискорює процеси епітелізації, регенерації, попереджає розвиток спайкового процесу. Зменшення явищ набряку та спайкоутворення забезпечує попередження розвитку тубного безпліддя. За впливом на проліферативну та ексудативну фазу запалення суттєво переважає екстракт плаценти. **Фармакокінетика.** Інфламафертин® – складний комплекс регуляторних пептидів, частка з яких присутня у вільному стані або у вигляді високомолекулярних білків-попередників в організмі людини та тварин, тому визначення фармакокінетичних властивостей не є можливим. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Профілактика та лікування жіночого безпліддя, причиною якого є хронічні запальні захворювання (сальпінгіт, оофорит, періофорит, сальпінгоофорит, параметрит), а також вказаних патологічних станів, що виникають після абортів. Профілактика та терапія спайкового процесу після операцій на органах малого таза. Лікування початкових стадій аутоімунних системних захворювань, зокрема склеродермії та ревматоїдного артриту. Застосовувати у комплексній терапії захворювань, в основі яких є запальний компонент. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Гострі інфекції, наявність в анамнезі алергії до тваринних білків. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Жодної взаємодії не спостерігалось. **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. Клінічні випробування не виявили 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 гіперчутливістю 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

