

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 18, № 6, 2023

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 18, № 6, 2023

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА
ГІГІЄНА
МЕДИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

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

Том 18, № 6, 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, № 6, 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 23.12.2022 р. № 1166. Категорія А

Рекомендується до друку та до поширення
через мережу Інтернет рішенням ученої ради
Дніпровського державного медичного університету
від 26.10.2023 р., протокол № 3

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

Видано Міністерством юстиції України 09.06.2015 р.

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 15,34
Зам. 2023-сн-132. 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

Свідоцтво 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, № 6, 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_iliyina@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 23.12.2022 № 1166

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 26.10.2023, Protocol № 3

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 15.34.
Order 2023-ch-132. 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

Зміст

Оригінальні дослідження

- Аряєв М.Л., Сеньківська Л.І., Бірюков В.С.,
Павлова В.А., Стрельцов М.С., Кенгелян Т.Р.
Географічна інформаційна система
в моніторингу орфанних та соціально
значущих захворювань у дітей 11
- Попович В.І., Кошель І.В., Малофійчук О.М.,
Пілецька Л.І., Капустіна Н.М.
Ретроспективний аналіз результатів
лікування гострого середнього отиту
в дітей комбінацією феназону
з лідокаїном у рамках тактики
відкладеного призначення антибіотиків 16
- Белова О.Б., Конопляста С.Ю.
Функціональні можливості
орально-артикуляційного праксису
в дітей старшого дошкільного віку
з логопатологією 25
- Farhad Shaker Armishty, Ronahi Younis Ibrahim,
Adam J. Adam, Racheen S. Haji,
Zeen Khalil Ghazi, Parwar I. Tahir
Ожиріння серед дітей шкільного віку
з міста Заху (Курдистан, Ірак)
пов'язане з переглядом мультимедіа 32
- Лембрик І.С., Шлімкевич І.В., Стефанишин А.Б.,
Жиляк О.В., Костирко Н.І.
Особливості перебігу піелонефриту
у дівчат-підлітків на тлі анемічного
синдрому 38
- Щербак В.В., Крючко Т.О., Бубир Л.М.,
Ізмайлова О.В., Пода О.А.
Зміни імунологічних біомаркерів
у педіатричних пацієнтів із сезонним
алергічним ринітом 45
- Дитятковський В.О., Кривуша О.Л.,
Токарева Т.М.
Розвиток моноорганних та поліорганних
фенотипів бронхіальної астми у дітей:
роль комбінованих одонуклеотидних
варіацій 74

Contents

Original Researches

- M.L. Aryayev, L.I. Senkivska, V.S. Biryukov,
V.A. Pavlova, M.S. Streltsov, T.R. Kengelyan
Geographic information system
in monitoring the orphan and socially
significant diseases in children 11
- V.I. Popovych, I.V. Koshel, O.M. Malofiiichuk,
L.I. Piletska, N.M. Kapustina
Retrospective analysis of the results
of treatment for acute otitis media
in children using a combination
of phenazone and lidocaine within the
delayed antibiotic prescription strategy 16
- O. Bielova, S. Konopliasta
Functionality of oral
and articulatory
praxis in older preschool children
with logopathology 25
- Farhad Shaker Armishty, Ronahi Younis Ibrahim,
Adam J. Adam, Racheen S. Haji,
Zeen Khalil Ghazi, Parwar I. Tahir
Obesity among school-age children
from Zakho (Kurdistan, Iraq) is linked
to viewing screen media 32
- I.S. Lembryk, I.V. Shlimkevych, A.B. Stefanyshyn,
O.V. Zhyliak, N.I. Kostyrko
Features of pyelonephritis course
in adolescent females with co-existing
anaemic syndrome 38
- V.V. Shcherbak, T.O. Kryuchko, L.M. Bubyр,
O.V. Izmailova, O.A. Poda
Changes of immunological biomarkers
in pediatric patients with seasonal
allergic rhinitis 45
- V.O. Dytiatkovskiy, O.L. Krivusha,
N.M. Tokareva
Development of monoorganic
and polyorganic phenotypes of bronchial
asthma in children: the role of combined
single-nucleotide variants 74

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

НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ ФОРТЕ*

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

Не містить цукру, барвників
та натрію бензоату*



БЕРЕМО БІЛЬ НА СЕБЕ

МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

*НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ ФОРТЕ, суспензія оральна з апельсиновим смаком, 200 мг/5 мл, Р.П. № UA/8233/01/02, Наказ МОЗ від 04.07.2017 № 760 із змінами. 1. Hay D. et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. BMJ. 2008; 337. 2. K.D.Rainsford. 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: жовтень 2023.



Зі спеціальною мікродифузною системою

Для дітей та дорослих

Ніжність моря в кожній краплі

Маример®

Засоби для розблокування закладеного носа* та при сухості слизової оболонки**



З безпечною та комфортною насадкою

*Для очищення та розблокування закладених носових ходів, у тому числі як додаткова складова при захворюваннях ЛОР-органів. Детальніше в інструкції із застосування медичного виробу МАРИМЕР® спреї назальний гіпертонічний, 100 мл в упаковці.

**Для зволоження слизової оболонки носа при сухості та щоденного очищення носових ходів. Детальніше в інструкції із застосування медичного виробу МАРИМЕР Бебі® спреї назальний ізотонічний, 100 мл в упаковці.

Реклама медичного виробу призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників, для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. МАРИМЕР® спреї назальний гіпертонічний, 100 мл в упаковці; МАРИМЕР® спреї назальний ізотонічний, 100 мл в упаковці; МАРИМЕР Бебі® спреї назальний ізотонічний, 100 мл в упаковці; МАРИМЕР® ізотонічний розчин морської води, в одноразових контейнерах по 5 мл №10; МАРИМЕР® аспіратор назальний дитячий. Сертифікат відповідності № UA.TR.039.1408 від 07.02.2022, № UA.TR.039.1407 від 07.02.2022, № UA.TR.039.1407 від 07.02.2022, № UA.TR.039.1405 від 07.02.2022. Перед застосуванням медичного виробу необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Тільки для зовнішнього застосування. Категорія відпуску: без рецепта. Виробник: Laboratoires Gilbert 928, Avenue du General de Gaulle, 14200 Herouville Saint-Clair — FRANCE / Лабораторії Жільбер 928, Авеню дю Жeneralь де Голь, 14200 Ерувіль Сент-Клер — ФРАНЦІЯ. Імпортер: ТОВ «БІОКОДЕКС Україна» — компанія французької групи Biocodex, 04073, м. Київ, пр. Степана Бандери, 28-А, Тел.: +38 044 237 77 84. Повідомлення щодо скарг на якість та небажані явища надсилати компанії-імпортеру на e-mail: quality@biocodex.ua або за телефоном. Тарифікація дванікв згідно з тарифами вашого оператора.

Marimer 001 22.09.21

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ФАХІВЦІВ З ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Волосовець О.П., Науменко О.М.,
Цимбалюк Р.С., Кривоустов С.П.,
Грищенко Н.В., Мозирська О.В., Логінова І.О.,
Шевцова Т.І., Черній О.Ф., Салтанова С.Д.,
Ковальчук О.Л., Кривоустова М.В.
Досвід підготовки та атестації
з педіатричних дисциплін здобувачів освіти
за спеціальністю 222 «Медицина» 82

O.P. Volosovets, O.M. Naumenko,
R.S. Tymbaliuk, S.P. Kryvopustov,
N.V. Grischenko, O.V. Mozyrska, I.O. Loginova,
T.I. Shevtsova, O.F. Chernii, S.D. Saltanova,
O.L. Kovalchuk, M.V. Kryvopustova
Experience of training and certification
in pediatric disciplines of students
majoring in 222 "medicine" specialty 82

Лікарю, що практикує

Бекетова Г.В.
Ефективний догляд за носовою порожниною
в дітей у нормі та при патології:
чи можливо запобігти ускладненням? 53

H.V. Beketova
Effective care of nasal cavity in children
in norm and pathology: is it possible
to prevent complications? 53

Березна Т.Г., Синовєрська О.Б., Фоменко Н.М.
Біліарний сладж-синдром, індукований
цефалоспоринами, у дітей: клініко-
діагностичні маркери, тактика лікування... 59

T.G. Berezna, O.B. Synoverska, N.M. Fomenko
Biliary sludge syndrome induced
by cephalosporins in children: clinical
and diagnostic markers, management 59

Бекетова Г.В., Брюханова Т.О., Литкін Д.В.
Біоентеросептики — наступний виток
еволюції засобів для підтримки
нормальної мікрофлори кишечника 64

G.V. Beketova, T.O. Bryukhanova, D.V. Lytkin
Bioenteroseptics — the next evolution
of tools for maintaining
the normal intestinal microflora 64

Боярчук О.Р., Антонюк І.М.
Пацієнт-орієнтований підхід до ведення
дітей з рідкісними захворюваннями:
роль співпраці лікарів, медичних сестер
і пацієнтів 89

O.R. Boyarchuk, I.M. Antoniuk
A patient-centered care for
the management of children
with rare diseases: collaboration between
physicians, nurses, and patients 89

Огляд літератури

Страшок Л.А., Рак Л.І., Даниленко Г.М.,
Єщенко А.В., Кашіна-Ярмак В.Л.,
Завєля Е.М., Ісакова М.Ю.
Вплив стресу на підлітків під час статевого
дозрівання (частина 2)..... 96

L.A. Strashok, L.I. Rak, H.M. Danylenko,
A.V. Yeshchenko, V.L. Kashina-Yarmak,
E.M. Zavelya, M.Yu. Isakova
Impact of stress on adolescents during
puberty (part 2) 96

Ola Hassouneh, Haytham Al-Oran,
Eman Al-Smadi, Eman Qzih
Передопераційне голодування
в дітей 105

Ola Hassouneh, Haytham Al-Oran,
Eman Al-Smadi, Eman Qzih
Preoperative fasting among children
who undergoing surgery 105

Випадок із практики

Крючко Т.О., Танянська С.М.
Клінічний випадок діагностики
некомпактного міокарда лівого
шлуночка у дитини 110

T.O. Kryuchko, S.M. Tanianska
Clinical case of diagnosis
of left ventricular
non-compaction in a child 110

Case Report

ОТИПАКС®

ПРОТИ ВУШНОГО БОЛЮ ПРОСТО ЯК 1, 2, 3, 4, 5!

- № 1 В УКРАЇНІ¹
- 2 СИНЕРГІЧНІ ДІЇ:
ЗНЕБОЛЮВАЛЬНА
ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА²
- 3 НАПРЯМИ ЗАСТОСУВАННЯ:
ДІТЯМ, ДОРОСЛИМ,
В АПТЕЧКУ У ВІДПУСКУ
- 4 КРАПЛІ 2–3 РАЗИ
НА ДОБУ
- 5 ХВИЛИН
ДО ЗМЕНШЕННЯ
БОЛЮ³



Краплі вушні 16 г

Більш детальна інформація на сайті
www.otipax.ua

BIOCODEX

Реклама лікарського засобу призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників, для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Відпускається без рецепта. Зберігати в недоступному для дітей місці. Р.П. № UA/5205/01/01. Наказ МОЗ України від 24.11.2016 № 1275. ТОВ «БІОКОДЕКС УКРАЇНА», пр. Степана Бандери, 28-А, літера Г, м. Київ, Україна, 04073. Тел./факс: +38 044 237 77 84, ua.biocodex.com. Виробник: «БІОКОДЕКС», Франція.

¹Висновок зроблено на основі аналітичних даних інформаційно-аналітичної бази «Pharmxplorer», яка належить ТОВ «Проксіма Рісерч» - лікарський засіб Отипакс® компанії Biocodex (Франція) займає 1 (перше) місце в АТС 3 рівня S02D «ІНШІ ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В ОТОЛОГІІ» у натуральному (упак.) та грошовому вимірах (грн) на території України (без урахування тимчасово окупованих територій) в динаміці за період з 2020 року по 1 півріччя 2021 року. ²Комбінація феназону з лідокаїном зумовлює синергічний знеболювальний/протизапальний ефект. ³Дія препарату (зменшення болісності барабанної перетинки та редукція запалення) розпочинається з 5-ї хвилини після закапування.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ФАХІВЦІВ З ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
Otipax 030 19.08.21

Прокопів О.В., Лищенко С.А., Жуковський В.С.,
Кармазин Г.М.
Труднощі діагностики хвороби котячих
подряпин у дітей 114

O.V. Prokopiv, S.A. Lyshenyuk, V.S. Zhukovsky,
H.M. Karmazyn
Difficulties in diagnosing cat scratch
disease in children..... 114

Сторінки історії

History pages

K. Antonovičs, A. Lejnieks, J. Salaks
Внесок професора Олександра Бієзінша
в дитячу хірургію: аналіз клінічної
та академічної діяльності
за кордоном 120

K. Antonovičs, A. Lejnieks, J. Salaks
Pediatric surgical contributions
of Professor Aleksandrs Biezins:
an analysis of clinical and academic
activities abroad 120

Теоретична медицина

Theoretical Medicine

Абатуров О.Є., Бабич В.Л.
Регуляція мікроРНК за допомогою
продуктів харчування. Частина 1. Продукти
харчування рослинного походження 126

A.E. Abaturov, V.L. Babych
Regulation
of microRNA with food.
Part 1. Food of plant origin 126

Пробі́з® DUO

Пробі́з® kids



Bacillus clausii UBBC-07 пробіотик вибору при діарейі¹

- Пригнічує ріст патогенних мікроорганізмів у шлунково-кишковому тракті¹
- Має антимікробну активність відносно *Clostridium difficile*²

BACILLUS CLAUSII РЕКОМЕНДОВАНО:

- ✓ для полегшення симптомів діарейі³
- ✓ у випадках порушення мікрофлори кишечника³
- ✓ при синдромі подразненого кишечника⁴

дорослі
та діти
з **28+**
ДНЯ



Спосіб вживання*:
по **1** флакону
1-2 рази на день

* Детальну інформацію див. у листках-вкладках до «Пробіа® Kids» та «Пробіа® DUO»

¹ Jayanthi N, Sudha R.M. Bacillus clausii – The probiotic of choice in the treatment of diarrhoea //Journal of Yoga & Physical Therapy. – 2015. – V. 5. – № 4. – P. 1.
² Ahire JJ, Kashikar MS, Madempudi RS. Survival and Germination of Bacillus clausii UBBC07 Spores in in vitro Human Gastrointestinal Tract Simulation Model and Evaluation of Clausin Production. Front Microbiol. 2020 Jun 10;11:1010. doi: 10.3389/fmicb.2020.01010. PMID: 32733389; PMCID: PMC7358638.
³ Efficacy of Bacillus clausii strain UBBC-07 in the treatment of patients suffering from acute diarrhoea [M. Ratna Sudha, S. Bhonagiri and M. Asin Kumar].
⁴ Lakshmi S.G. et al. Safety assesment of Bacillus clausii UBBC07, a spore forming probiotic //Toxicology reports. – 2017. – V. 4. – P. 62-71; de Castro, J.A.A., Guno, M.J.V.R. & Perez, M.O. Bacillus clausii as adjunctive treatment for acute community-acquired diarrhea among Filipino children: a large-scale, multicenter, open-label study [CIDDLE]. Trop Dis Travel Med Vaccines 5, 14 [2019].

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ORGANOSYN



Geographic information system in monitoring the orphan and socially significant diseases in children

Abstract. Background. The purpose was to enhance the monitoring of orphan and socially significant diseases (ODs and SSDs) in children by utilizing a geographic information system (GIS) and examining the relationship between the prevalence of growth hormone deficiency (GHD), cystic fibrosis (CF), acute lymphoblastic leukemia (ALL), type 1 diabetes mellitus (T1DM) and eco-geophysical factors in the surrounding area. **Materials and methods.** Monitoring the cases of GHD, CF, ALL and T1DM in children in the Odessa region was carried out from 2016 to 2020. We recorded the findings of 862 children, among whom 92 had GHD, 54 had CF, 88 had ALL, and 628 had T1DM. The study used clinical and epidemiological techniques, as well as a local GIS. To analyze the data, we used a local GIS medico-social layer and overlaid it with the eco-geophysical layer of the same GIS. The study utilized information, which was obtained through the Black Sea geophysical expedition conducted beforehand in the Odessa region. The prevalence of diseases was analyzed by χ^2 test. A p -value < 0.05 was considered statistically significant. **Results.** When testing the “null hypothesis” regarding the distribution of GHD, CF, ALL, and T1DM cases in children across three physical-geographical zones in the Odessa region, the study found significant differences in disease prevalence among the different areas. The forest-steppe zone, particularly the Ananiv district, had the highest prevalence of GHD. Meanwhile, the highest occurrence of T1DM was registered in the Mykolaivka district of the steppe zone. In the Transnistrian zone, the Biliaivka district had the highest rates of T1DM in children, while the Ovidiopol district had the highest rates of CF, and Odessa had the highest rates of ALL. By examining the prevalence of GHD, CF, ALL, and T1DM in children alongside the mapping of geophysical, and environmental anomalies in the Odessa region, it was discovered that eco-geophysical factors play a major role. **Conclusions.** The use of the GIS method in the epidemiological study of GHD, CF, ALL, and T1DM in children contributes to the improvement of monitoring the orphan and socially significant diseases.

Keywords: geographic information system; orphan and socially significant diseases; children

Introduction

Monitoring and tracking of orphan diseases (ODs) in specific populations is essential for planning and implementing effective preventive measures, evaluating intervention strategies, and creating epidemiological forecasts. The socially significant diseases (SSDs) are illnesses, which rank highest in the morbidity and death rate in a country. The ODs are congenital or acquired diseases that occur with a frequency of no more than 1 : 2,000 [1]. It is important to control the prevalence of SSDs and ODs because they create a significant social and economic burden on society. This is due to the psychological problems that children face, which can lead to disability and a reduced quality of life.

Additionally, there are challenges with diagnosis, treatment, rehabilitation, upbringing, and education [2].

Medical geographic information system (GIS) is a system that acquire, store, analyze, and display geographically linked data. By bridging the fields of biomedical and social sciences, this approach can effectively improve disease monitoring [3, 4]. Mapping health information alongside environmental and socioeconomic data can reveal the relationship between the two. By comparing eco-geophysical data and medico-social parameters, including health indicators, a map can highlight the correlations between environment and health [5, 6]. A recent study found that an orphan disease such as growth hormone deficiency (GHD)

occurs unevenly among children in different areas of the Odesa region [7]. The findings were interesting to compare with the regional prevalence of other ODs and SSDs: cystic fibrosis (CF), acute lymphoblastic leukemia (ALL), and type 1 diabetes mellitus (T1DM).

The **purpose** was to enhance the monitoring of ODs and SSDs in children utilizing a GIS and examining the relationship between the prevalence of GHD, CF, ALL, T1DM and eco-geophysical factors in the surrounding area.

Materials and methods

A study was conducted at the Odesa Regional Children's Clinical Hospital (ORCCH), following the principles of the Declaration of Helsinki. It involved population studies and epidemiological monitoring of children with GHD, CF, ALL, and T1DM across 26 administrative districts and three natural physical-geographical zones in the Odesa region, including forest-steppe, steppe, and Transnistrian. The data was collected using GIS technology. The results of the clinical and epidemiological study were entered into the medico-social layer of the local GIS and mapped by overlaying the data of the eco-geophysical layer [5–7]. The latter was represented by territorial maps of geophysical, hydrogeological and ecological anomalies in the Odesa region based on the results of the earlier Black Sea geophysical expedition [8]. The medico-social layer included data on the regional prevalence of childhood diseases at the time of the expedition. The categorical variables were expressed as frequency and analyzed by χ^2 test. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

From 2016 to 2020, the outpatient department of the ORCCH kept track of children with ODs and SSDs in the Odesa region. During this time, they registered 92 children with GHD, 54 with CF, 88 with ALL, and 628 with T1DM. In 2020, the prevalence of these conditions in the Odesa region was as follows: GHD — 1 in 5,096 children, CF — 1 in 8,682 children, ALL — 1 in 5,328 children, and T1DM — 1 in 747 children. We proposed a “null hypothesis” that assumes an even distribution of GHD, CF, ALL, and T1DM in children across the Odesa region, considering their spontaneous and sporadic occurrence. Using the Pearson criterion to test this hypothesis, we obtained the results shown in Table 1, which indicate the prevalence of these diseases throughout the region.

Studies have shown that the distribution of OD and SSD cases in the districts of Odesa region is not uniform, which contradicts the original “null hypothesis”. There are notable

variations in the prevalence of these diseases across different areas. Some conditions are more common in some areas and less common in others, and the generalized data for the Odesa region do not reflect the specifics of the territorial distribution of cases of OD and SSD in children.

The data presented in Table 2 shows the prevalence of ODs and SSDs in the forest-steppe zone of the Odesa region. The occurrence of GHD is higher in the forest-steppe zone, particularly in the Ananiv district, compared to the average regional values ($p < 0.01$). The frequency of other diseases (CF, ALL, T1DM) is distributed in this zone according to the “null hypothesis”. The Ananiv district has gravitational, magnetic, geological, and geophysical anomalies, a break in the earth's crust, and a higher level of uranium content, as reported by the Black Sea geophysical expedition [8].

In Table 3, you can find information about the occurrence of ODs and SSDs in the steppe zone of the Odesa region. Between 2016 and 2020, a significantly higher rate of T1DM was found in children in the steppe zone, particularly in the Mykolaivka district ($p < 0.001$). The other health conditions studied were distributed more evenly. Previous geophysical studies in the Mykolaivka district have identified several anomalies, including gravitational, magnetic, geological, and geophysical ones, as well as an increased amount of uranium [8].

The data presented in Table 4, shows the occurrence of ODs and SSDs in the Transnistrian zone of the Odesa region. The findings from a four-year monitoring period indicate that T1DM rates have been steadily increasing in children from the Biliaivka district, while CF rates have been on the rise in the Ovidiopol district, and ALL rates in the city of Odesa. Furthermore, the Black Sea geophysical expedition data showed that the Transnistrian zone has several eco-geophysical anomalies, including insufficient zinc, molybdenum, and cobalt levels [8].

Discussion

We analyzed the prevalence of ODs and SSDs in children across different administrative districts and geographical zones in the Odesa region, using local GIS data. The study supported the experts' view on the usefulness of GIS as a tool for collecting, storing, analyzing, and visualizing geographic data and related medical information [9–11]. The results showed that the “null hypothesis” of a uniform distribution of GHD, CF, ALL and T1DM cases in children throughout the Odesa region was not confirmed. Specifically, we observed a higher prevalence of GHD in children in the Ananiv district located in the forest-steppe zone of the Odesa region. Additionally, within the steppe zone, we detected a higher oc-

Table 1. Differences in the prevalence of orphan and socially significant diseases among children in districts of the Odesa region

ODs/SSDs	n*	χ^2	p
CF	54	42.25	< 0.05
ALL	88	48.67	< 0.01
GHD	92	41.11	< 0.05
T1DM	628	96.01	< 0.001

Note: * — number of cases (general children's population was 468,820).

currence of T1DM in the Mykolaivka district. Finally, in the Transnistrian zone of the Odesa region, we identified a higher incidence of CF (the Ovidiopol district), T1DM (the Biliavka district), and ALL (the city of Odesa) among children.

To understand the causes behind the uneven distribution of diseases in different geophysical zones of the Odesa region, an analysis was conducted. The prevalence of ODs and SSDs was compared with territorial inventories and maps of geophysical, environmental, and medical anomalies developed by the Black Sea geophysical expedition. The eco-geophysical layer of the local GIS of the Odesa region has several geophysical and hydro-geological anomalies, altered magnetic and gravitational fields, soil water contamination with ammonia, nitrate, and pesticides. There are also some areas with high levels of uranium, radon, radium, mercury, and lead, as well as a deficiency of zinc, cobalt, and molybdenum in the soil. Researchers have noted a higher prevalence of endocrine diseases, neoplasms, cardiovascular, and psycho-neurological disorders in specific areas. This information has been added to the medico-sociological layer of the local GIS. The researchers suggest that these health issues may be linked to eco-geophysical factors [8].

During our study, we analyzed the link between the eco-geophysical layer of the local GIS (which shows geophysical and environmental anomalies) and the medico-sociological layer (which shows the prevalence of GHD, CF, ALL, and T1DM in children). The study involved the cartographic overlaying on maps of eco-geophysical data with medico-sociological data in children with ODs and SSDs. Our data supports previous studies that have demonstrated how the GIS method can improve disease detection, simplify medical and social management, and provide a clearer understanding of the clinical importance of various eco-geophysical factors [12–14]. Utilizing data from the medico-social layer of the local GIS can enhance the detection of GHD, CF, ALL, and T1DM in children by promoting diagnostic awareness, providing continuous training for medical staff, and optimizing health sector policies. By utilizing GIS methodology, monitoring and surveillance can be improved to identify potential risk areas for ODs and SSDs. These areas are often not well understood from an epidemiological perspective, but by doing this analysis, it can support the development of preventive socio-demographic policies.

Table 2. Differences in the prevalence of orphan and socially significant diseases among children in the forest-steppe zone of the Odesa region (2016–2020)*

Districts of the forest-steppe zone	Children's population	CF		ALL		GHD		T1DM	
		A	E	A	E	A	E	A	E
Ananiv	5,265	0.00	0.56	0.00	0.99	5.00	1.03	4.00	7.06
Balta	7,987	0.00	0.85	0.00	1.50	3.00	1.56	13.00	10.70
Kodyma	5,496	2.00	0.59	3.00	1.03	2.00	1.01	10.00	7.36
Podilsk	13,091	2.00	1.40	1.00	2.46	4.00	2.57	25.00	17.54
Okny	4,741	0.00	0.50	0.00	0.89	1.00	0.93	4.00	6.35
Liubashivka	6,401	0.00	0.68	0.00	1.20	1.00	1.25	8.00	8.58
Savran	3,604	0.00	0.38	0.00	0.68	1.00	0.71	2.00	4.83
χ^2 at 6 degrees of freedom		7.664		9.875		21.319		8.498	
Significance of differences			$p > 0.2$		$p > 0.1$		$p < 0.01$		$p > 0.2$

Note: here and in Tables 3, 4: * – the number of patients: A – actual and E – expected, according to the “null hypothesis”.

Table 3. Differences in the prevalence of orphan and socially significant diseases among children in the steppe zone of the Odesa region (2016–2020)*

Districts of the steppe zone	Children's population	CF		ALL		GHD		T1DM	
		A	E	A	E	A	E	A	E
Berezivka	7,583	0.00	0.81	0.00	1.42	1.00	1.49	11.00	10.16
Velyka Mykhailivka	7,614	0.00	0.81	0.00	1.43	0.00	1.49	6.00	10.20
Ivanivka	6,585	1.00	0.70	1.00	1.24	1.00	1.29	1.00	8.82
Mykolaivka	3,758	0.00	0.40	0.00	0.71	2.00	0.74	8.00	5.03
Rozdilna	13,019	1.00	1.39	0.00	2.45	1.00	2.55	16.00	17.44
Zakharivka	5,265	1.00	0.56	0.00	0.99	0.00	1.03	2.00	7.06
Shyriaive	6,441	0.00	0.688	0.00	1.21	0.00	1.26	3.00	8.63
χ^2 at 6 degrees of freedom		3.421		8.258		11.332		26.369	
Significance of differences			$p > 0.2$		$p > 0.2$		$p > 0.05$		$p < 0.001$

Table 4. Differences in the prevalence of orphan and socially significant diseases among children in the Transnistrian zone of the Odesa region (2016–2020)*

Districts of the Transnistrian zone	Children's population	CF		ALL		GHD		T1DM	
		A	E	A	E	A	E	A	E
Artsyz	9,406	1.00	1.00	3.00	1.77	2.00	1.84	5.00	12.60
Biliaivka	27,921	3.00	2.98	2.00	5.25	4.00	5.47	48.00	37.41
Bolhrad	13,324	2.00	1.42	2.00	2.50	1.00	2.61	4.00	17.85
Bilhorod-Dnistrovskyi	26,032	1.00	2.78	5.00	4.89	7.00	5.10	29.00	34.88
Izmail	25,672	0.00	2.74	4.00	4.83	3.00	5.03	31.00	34.40
Kiliia	10,921	2.00	1.17	0.00	2.05	2.00	2.14	6.00	14.63
Lyman	21,883	5.00	2.34	2.00	4.11	3.00	4.29	32.00	29.32
Ovidiopol	32,756	8.00	3.50	11.00	6.16	3.00	6.42	44.00	43.89
Reni	7,849	2.00	0.84	0.00	1.48	2.00	1.54	6.00	10.52
Sarata	10,747	4.00	1.15	1.00	2.02	1.00	2.11	12.00	14.40
Tarutyne	9,979	1.00	1.06	0.00	1.88	0.00	1.96	3.00	13.37
Tatarbunary	8,765	0.00	0.94	0.00	1.65	1.00	1.72	6.00	11.75
Odesa city	166,715	14	17.80	53	31.34	38	32.68	295	223.40
χ^2 at 12 degrees of freedom		31.161		30.541		19.359		61.145	
Significance of differences			p < 0.01		p < 0.01		p > 0.05		p < 0.001

Further research is needed to clarify the relationship between eco-geophysical factors and the prevalence of GHD, CF, ALL, and T1DM in children, including their underlying mechanisms and nature.

Conclusions

1. Through epidemiological monitoring using the GIS method, it was discovered that the prevalence of ODs and SSDs (GHD, CF, ALL, T1DM) in children varies greatly across the forest-steppe, steppe, and Transnistrian physical-geographical zones, as well as 26 administrative districts of the Odesa region.

2. In the forest-steppe zone of the Odesa region, the Ananiv district has reported a higher-than-normal rate of GHD in children. Similarly, the Mykolaivka district in the steppe zone has revealed increased rates of T1DM. Additionally, the Transnistrian zone in the Odesa region has reported abnormally high occurrence of CF in the Ovidiopol district, T1DM in the Biliaivka district, and ALL in the city of Odesa.

3. A common feature of areas with an increased prevalence of some ODs and SSDs among the child population was the environmental and geophysical anomalies. The heterogeneity of the territorial distribution of ODs and SSDs cases requires further study of the relationship between the epidemiological parameters of GHD, CF, ALL, and T1DM in children and environmental/geophysical factors.

References

1. *Rare Disease Day 2023: Our global community comes together for a more equitable world.* 2023 Feb. Available from: <https://www.eurordis.org/rare-disease-day-2023-our-global-community-comes-together>.

2. Andreu P., Karam J., Child C., Chiesi G., Cioffi G. *The Burden of Rare Diseases: An Economic Evaluation.* Available from: https://chiesirarediseases.com/assets/pdf/chiesiglobalrarediseases.whitepaper-feb.-2022_production-proof.pdf.

3. Mihra A., Kumar J. *Medical geographic information systems (medical GIS): a review.* *Agricultural Science: Research and Reviews.* 2021. 1. 71-78.

4. Robin T.A., Khan M.A., Kabir N. et al. *Using spatial analysis and GIS to improve planning and resource allocation in a rural district of Bangladesh.* *BMJ Global Health.* 2019. 4. e000832. doi: 10.1136/bmjgh-2018-000832.

5. Nayak P.P., Pai J.B., Singla N., Somayaji K.S., Kalra D. *Geographic Information Systems in Spatial Epidemiology: Unveiling New Horizons in Dental Public Health.* *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry.* 2021. 11(2). 125-131. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_413_20.

6. Shaw N., McGuire S. *Understanding the use of geographical information systems (GIS) in health informatics research: a review.* *Journal of Innovation in Health Informatics.* 2017. 24(2). 940. doi: 10.14236/jhi.v24i2.940.

7. Aryayev M.L., Biryukov V.S., Senkivska L.I. *Clinical significance of geographic information systems in diagnostics of growth hormone deficiency in children.* *Problems of Endocrine Pathology.* 2021. 75(1). 15-20. doi: 10.21856/j-PEP.2021.1.02.

8. Anisimov A.M., Batechko S.A., Kenc V.V. et al. *Kadastry i atlas kart mediko-geologicheskikh anomalij na territorii Odesskoj oblasti.* Odesa; 1991. 175 p. (in Russian).

9. Siddik M.S.M., Ahmed T.E., Awad Ahmed F.R., Mokhtar R.A., Ali E.S., Saeed R.A. *Development of Health Digital GIS Map for Tuberculosis Disease Distribution Analysis in Sudan.* *J. Healthcare Eng.* 2023 Feb 13. 2023. 6479187. doi: 10.1155/2023/6479187.

10. Musa G.J., Chiang P.H., Sylk T. et al. *Use of GIS Mapping as a Public Health Tool — From Cholera to Cancer.* *Health Serv. Insights.* 2013. 6. 111-116. doi: 10.4137/HSI.S10471.

11. Ramirez I., Alves D.E., Kuchler P.C., Madalena I.R., Lima D.C. et al. *Geographic Information Systems (GIS) to Assess Dental Caries, Overweight and Obesity in Schoolchildren in the City of Alfenas, Brazil. International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2023. 20(3). 2443. doi: 10.3390/ijerph20032443.

12. Makanga P.T., Schuurman N., von Dadelszen P., Firoz T. A scoping review of geographic information systems in maternal health. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2016 Jul. 134(1). 13-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.11.022.

13. Fradelos E.C., Papathanasiou I.V., Mitsi D., Tsaras K., Kleisiaris C.F., Kourkouta L. *Health Based Geographic Information Systems (GIS) and Their Applications. Acta Inform. Med.* 2014. 22(6). 402-405. doi: 10.5455/aim.2014.22.402-405.

14. Kirby R.S., Delmelle E., Eberth J.M. *Advances in spatial epidemiology and geographic information systems. Annals of Epidemiology.* 2017. 27(1). 1-9. doi: 10.1016/j.annepidem.2016.12.001.

Received 07.08.2023

Revised 25.08.2023

Accepted 01.09.2023 ■

Information about authors

Aryayev M.L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3181-7518>

Senkivska L.I., MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 1, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0098-9317>

Biryukov V.S., MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7884-4428>

Pavlova V.A., Assistant at the Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9996-391X>

Streltsov M.S., Assistant at the Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1278-125X>

Kengelyan T.R., Postgraduate Student at the Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6295-9503>

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.

Аряєв М.Л., Сеньківська Л.І., Бірюков В.С., Павлова В.А., Стрельцов М.С., Кенгелян Т.Р.
Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Географічна інформаційна система в моніторингу орфанних та соціально значущих захворювань у дітей

Резюме. Мета: покращити моніторинг орфанних та соціально значущих захворювань у дітей на основі використання географічної інформаційної системи (ГІС) і вивчити зв'язок між поширеністю дефіциту гормону росту (ДГР), муковісцидозу (МВ), гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ), цукрового діабету 1-го типу (Т1ЦД) й еколого-геофізичними факторами навколишньої території. **Матеріали та методи.** Моніторинг випадків ДГР, МВ, ГЛЛ та Т1ЦД у дітей в Одеській області проводився з 2016 по 2020 роки. Ми зареєстрували дані 862 дітей, серед яких 92 мали ДГР, 54 — МВ, 88 — ГЛЛ і 628 — Т1ЦД. У дослідженні використано клінічні та епідеміологічні методи, а також локальну ГІС. Для аналізу даних застосовували локальний медико-соціологічний шар ГІС і накладали його на еколого-геофізичний шар тієї ж ГІС. У дослідженні використано інформацію, отриману при проведенні Чорноморської геофізичної експедиції в Одеській області. Поширеність захворювань аналізували за χ^2 -тестом. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим. **Результати.** Під час пе-

ревірки «нульової гіпотези» щодо розподілу випадків ДГР, МВ, ГЛЛ та Т1ЦД у дітей за трьома фізико-географічними зонами Одеської області виявлено суттєві відмінності в поширеності захворювань на різних територіях. У лісостеповій зоні, зокрема в Ананівському районі, виявлено найбільшу поширеність ДГР, водночас у Миколаївському районі степової зони переважав Т1ЦД. У Придністровській зоні у Біляївському районі найвищими були показники Т1ЦД, тоді як в Овідіопольському районі — показники МВ, а в Одесі — ГЛЛ. При дослідженні поширеності ДГР, МВ, ГЛЛ та Т1ЦД у дітей разом із картуванням геофізичних та екологічних аномалій в Одеській області виявлено істотну роль еколого-геофізичних факторів. **Висновки.** Використання методу ГІС при епідеміологічному дослідженні ДГР, МВ, ГЛЛ та Т1ЦД у дітей сприяє покращенню моніторингу орфанних та соціально значущих захворювань.

Ключові слова: географічна інформаційна система; орфанні та соціально значущі захворювання; діти

УДК 616.284-002-08

Попович В.І.¹, Кошель І.В.², Малофійчук О.М.³, Пілецька Л.І.⁴, Капустіна Н.М.³

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

²Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

³Житомирська обласна лікарня ім. О.Ф. Горбачевського, м. Житомир, Україна

⁴Івано-Франківська обласна дитяча лікарня, м. Івано-Франківськ, Україна

Ретроспективний аналіз результатів лікування гострого середнього отиту в дітей комбінацією феназону з лідокаїном у рамках тактики відкладеного призначення антибіотиків

Резюме. *Актуальність.* Концепція відкладеного призначення антибіотиків у дітей з гострим середнім отитом (ГСО) не отримала повного визнання, про що свідчить і досі високий рівень призначення антибіотиків. Згідно із сучасними рекомендаціями при використанні такої тактики основною метою лікування має бути полегшення болю у вусі. Перспектива полягає в корекції больового синдрому шляхом використання препаратів для місцевого знеболювання. **Мета:** оцінка ефективності комбінації феназону з лідокаїном місцево порівняно із системним ібупрофеном для знеболювання в рамках тактики відкладеного призначення антибіотиків у дітей з гострим середнім отитом. **Матеріали та методи.** У ретроспективний аналіз результатів лікування включено 61 пацієнта, які в рамках тактики уважного спостереження отримували комбіновані вушні краплі феназону з лідокаїном (Отіпакс) (основна група) або ібупрофен (контрольна група). Критерії оцінки: зменшення вираженості симптомів захворювання, оцінених згідно з 3-бальною шкалою MSS на кожному візиті порівняно з першим візитом, необхідність призначення відкладеної антибактеріальної терапії. **Результати.** На фоні використання топічної чи системної анагетичної терапії спостерігається регрес симптомів гострого середнього отиту, що дозволяє оцінити динаміку захворювання як вірогідно позитивну. Зменшення вираженості симптомів при використанні комбінації феназону з лідокаїном корелює з динамікою їх регресу при призначенні системного ібупрофену. Ефективне знеболювання є основною запорукою використання тактики відкладеного призначення антибіотиків, а частота їх призначення при топічній корекції вушного больового синдрому становить 16,1 %. З огляду на результати використання топічного знеболювання є більш доцільним порівняно із системним. **Висновки.** Топічне знеболювання з використанням монотерапії комбінацією феназону з лідокаїном у пацієнтів з ГСО забезпечує виражений клінічний ефект у перші дні лікування. Позитивна динаміка клінічної симптоматики при місцевому знеболюванні корелює з ефектами системного знеболювання з використанням ібупрофену. Отриманий клінічний ефект з використанням топічного знеболювання дозволяє використати в пацієнтів з неперфоративним ГСО тактику відкладеного призначення антибіотиків, при якій призначення антибактеріальних препаратів становить 16,1 %. Анагетичну монотерапію комбінацією феназону з лідокаїном доцільно використовувати в схемі лікування пацієнтів з ГСО у рамках стратегії відкладеного призначення антибіотиків.

Ключові слова: гострий отит; респіраторні інфекції; діти; лікування; антибіотики; відкладене призначення

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

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

Для кореспонденції: Попович Василь Іванович, д.м.н., професор, завідувач кафедри хірургії № 1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: popovychvasyl@gmail.com

For correspondence: V.I. Popovych, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: popovychvasyl@gmail.com

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

Вступ

Гострий середній отит (ГСО) є однією з найчастіших причин звернень пацієнта до отоларингологів, педіатрів і відділень невідкладної допомоги. Він може розвинути у будь-якому віці, але найбільше поширений у дітей [1, 2].

Захворюваність на ГСО знизилась останніми роками завдяки впровадженню пневмококових вакцин, але все ще продовжує бути дуже високою, причому частка дітей, які перенесли принаймні один епізод ГСО, становить 50 % [3, 4]. ГСО діагностується в дітей із симптомами гіперемії та випинання барабанної перетинки від помірного до сильного ступеня або вперше виниклою отореєю, не спричиненою гострим зовнішнім отитом, а також у дітей з помірним випинанням і інтенсивною гіперемією барабанної перетинки і нещодавно виниклим болем у вусі [5]. Лікування вимагає точної діагностики ГСО і визначення випадків, які потребують антибіотикотерапії, таким чином запобігаючи їй надмірному призначенню. Призначення антибіотиків визначається віком пацієнта, тяжкістю симптомів і наявністю одностороннього чи двостороннього ГСО [5, 6]. Незважаючи на велику кількість публікацій, залишається незрозумілим, наскільки дітям з цим захворюванням показані антибіотики. Сучасні дослідження демонструють, що антибактеріальна терапія має обмежений вплив як на первинні, так і на вторинні результати порівняно з плацебо. Крім того, у значної кількості пацієнтів виникали небажані побічні явища [7]. Незважаючи на це, середній отит залишається однією з найпоширеніших причин призначення антибіотиків у світі [8, 9]. Як варіант вирішення проблеми Американська академія педіатрії та Американська академія сімейних лікарів у 2007 році оприлюднили рекомендації щодо лікування ГСО у дітей, яким була рекомендована тактика відкладеного призначення антибіотиків, що в контексті лікування ГСО отримала назву тактики уважного спостереження [10]. Широкомасштабними дослідженнями було показано, що частота відкладеного призначення антибіотиків зростає з 2 до 21 %, а за іншими даними, ця стратегія дозволила уникнути призначення антибіотиків у 2 із 3 дітей [11–13]. Однак концепція уважного спостереження не отримала повного визнання, про що свідчить і досі високий рівень призначення антибіотиків. Принаймні в 50 % діагнозів ГСО доцільність призначення антибактеріальної терапії не підтверджується результатами обстеження [14, 15]. У зв'язку з цим були проведені дослідження можливостей корекції больового синдрому як найбільш частого обґрунтування антибактеріальної терапії при ГСО. Встановлено, що антибіотики ні при системному прийомі, ні при місцевому використанні практично не впливають на больовий синдром [16]. Недостатній контроль болю приводить до погіршення симптоматики і, відповідно, до призначення необґрунтованої антибактеріальної терапії, навіть при застосуванні методики відкладеного її призначення [17]. Оскільки не було знайдено жодних доказів того, що антибіотики поліпшують результати лікування, то згідно із сучасними рекомендаціями при використанні такти-

ки відкладеного використання антибіотиків основною метою лікування має бути полегшення болю у вусі [18, 19]. Такий підхід сприяє зменшенню використання антибіотиків [20].

Практично всі сучасні клінічні рекомендації стосовно менеджменту ГСО рекомендують препарати для системного знеболювання [21]. Незважаючи на чіткі рекомендації щодо їх використання, поточні докази ефективності парацетамолу або нестероїдних протизапальних препаратів, зокрема ібупрофену, окремо або в комбінації для полегшення болю в дітей з ГСО обмежені. Результати кокранівського огляду вказують на те, що і парацетамол, і ібупрофен як монотерапія є більш ефективними, ніж плацебо, у полегшенні короткочасного болю у вухах у дітей з ГСО, однак великим недоліком є їх уповільнена дія і високий рівень побічних ефектів [22]. Місцеві анестетики мають перевагу щодо менших системних побічних ефектів. Показано, що 1% лідокаїнові вушні краплі для місцевого застосування в комбінації із системним парацетамолом або ібупрофеном забезпечують більш ефективно і швидке знеболювання [23].

Огляди виявили, що місцева знеболювальна дія лідокаїну більш інтенсивна і тривала в комплексі з феназоном [24].

Експериментальні дані знайшли підтвердження в клінічній практиці [25–27]. Найбільш валідні з точки зору відповідності стандартам GCP дослідження ефективності комбінації феназону з лідокаїном порівняно із системним ібупрофеном у рамках тактики відкладеного призначення антибактеріальних препаратів не проводились. Підтвердження високої ефективності цього препарату при лікуванні гострого середнього отиту в дітей послужило б обґрунтуванням для оптимізації схеми лікування даної нозології і сприяло б зменшенню числа випадків необґрунтованого призначення системних антибіотиків.

Метою була оцінка ефективності комбінації феназону з лідокаїном місцево порівняно із системним ібупрофеном для знеболювання в рамках тактики відкладеного призначення антибіотиків у дітей із гострим середнім отитом.

Матеріали та методи

Ми провели ретроспективний аналіз результатів лікування шляхом перегляду медичних записів в амбулаторних картах у чотирьох медичних закладах України з травня 2022 р. по травень 2023 р. Робота проводилась з дотриманням усіх етичних вимог відповідно до стандартів GCP і Гельсінської декларації.

У вивчення результатів включений б1 амбулаторний пацієнт, у якого був встановлений діагноз гострого середнього отиту. Критеріями встановлення діагнозу були:

- типові скарги пацієнтів на підвищення температури, біль у вусі, дратівливість, зниження апетиту, порушення сну;
- об'єктивні клініко-ендоскопічні ознаки запального процесу в середньому вусі (гіперемія, випинання, рухливість барабанної перетинки);
- гіпертермія тіла.

Критерії включення:

- особи чоловічої та жіночої статі віком від 6 до 11 років, які знаходились на амбулаторному лікуванні з ГСО;
- відсутність відповідності діагностичним критеріям перфоративного отиту;
- тяжкість клінічних симптомів від 0 до 3 балів згідно з 3-бальною шкалою MSS (Main Symptoms Severity score; від 0 — симптоми відсутні до 3 — сильно виражені симптоми, але при сумарній оцінці не менше як 2 бали);
- відсутність критеріїв виключення.

Критерії виключення:

- використання досліджуваних препаратів протягом 30 днів до включення в дослідження;
- відома непереносимість препаратів;
- показання до негайного призначення системної антибактеріальної терапії;
- наявність імунодефіцитних станів, іншої хронічної патології та анатомічних аномалій лор-органів, які могли б вплинути на перебіг захворювання.

В основну групу ($n = 31$) включені пацієнти, які отримували комбіновані вушні краплі феназону з лідокаїном (Отипакс) 3 рази на добу по 4 краплі у зовнішній слуховий прохід вуха, у якому відчувається біль, до 10 днів. У контрольну групу ($n = 30$) включені пацієнти, які отримували ібупрофен у віковому дозуванні не більше ніж 3 рази на добу.

У всіх пацієнтів використовувалась тактика уважного спостереження. За наявності показань призначалась відкладена антибактеріальна терапія через 24–36 год спостереження — амоксициліну клавуланат у віковому дозуванні 3 р/д *per os* (терапія за показаннями, передбачена національними клінічними рекомендаціями для лікування ГСО) [2]. Усі препарати, використані для лікування, зареєстровані в Україні й доступні без рецепта. Тому склад, виготовлення, упакування й маркування препаратів відповідають принципам належної виробничої практики і чинним національним вимогам України.

Усі дані оцінювались на початку лікування і протягом 10 днів на трьох контрольних візитах (табл. 1).

Оцінка симптомів проводилась лікарями. У рамках кожного візиту оцінювались основні об'єктивні симп-

томи ГСО: гіперемія, випинання, рухливість барабанної перетинки згідно з 3-бальною шкалою MSS (від 0 — симптоми відсутні до 5 — сильно виражені симптоми) для кожного симптому. Крім того, оцінювалась сума балів оцінки симптомів на кожному візиті пацієнта. Головним критерієм ефективності лікування було зменшення вираженості симптомів захворювання, оцінених згідно з 3-бальною шкалою MSS на кожному візиті порівняно з 1-м візитом, необхідність призначення відкладеної антибактеріальної терапії.

Аналіз результатів лікування був проведений для того, щоб отримати вірогідний опис ефективності застосування монотерапії комбінацією феназону з лідокаїном місцево порівняно з використанням системного знеболювання ібупрофеном у рамках тактики відкладеного призначення антибіотиків. Ми не проводили обчислення розміру вибірки, оскільки це був аналіз реальної клінічної практики, яка включала кожен епізод ГСО, що відповідав критеріям включення.

Статистична обробка даних

Для аналізу однорідності груп використовувались методи описової статистики (для кількісних показників — n , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімальне і максимальне значення; для якісних показників — частота і частка у відсотках). Для кількісних показників виконувалась перевірка за допомогою критерію Шапіро — Вілка та Манна — Вітні. Порівняння між групами в динаміці виконувалось за різницями $dTi = (T \text{ візит } n - T \text{ візит } 1)$ оцінюваних показників за допомогою критерію Манна — Вітні. Рівень значущості для критерію Шапіро — Вілка прийнятий рівним 0,01, а для інших критеріїв — 0,05.

Результати

Із 61 відібраного пацієнта із діагнозом ГСО в основну групу включено 31, у контрольну групу — 30 пацієнтів. У табл. 2 поданий розподіл пацієнтів за статтю. До основної групи включено 15 (48,4 %) хлопчиків і 16 (51,6 %) дівчаток, у контрольну групу включено 15 (50,0 %) хлопчиків і 15 (50,0 %) дівчаток.

Порівняння груп за статевою ознакою за допомогою критерію χ^2 -квадрат за рівнем значущості 0,05 по-

Таблиця 1. Розклад візитів

V (візит)	V1			V2		V3		V4
День	0	1	2	3	4	5	6–9	10

Примітки: V1 — день 0 — призначення лікування; V2 — день 3 ± 1 — оцінка стану, ефективності лікування, прийняття рішення про призначення антибактеріальної терапії; V3 — день 5 ± 1 — оцінка стану, ефективності лікування; V4 — день 10 ± 1 — оцінка стану, ефективності лікування.

Таблиця 2. Порівняння груп за статевою ознакою

Група	Хлопчики		Дівчатка		Усього	
	n	%	n	%	n	%
Основна	15	48,4	16	51,6	31	100,0
Контрольна	15	50,0	15	50,0	30	100,0

Примітки: $\chi^2 = 0,016$; $p = 0,899$.

казало, що групи були сформовані статистично однорідними за статевою ознакою.

Середній вік пацієнтів основної групи становив 8,10 року, контрольної — 7,60 (табл. 3).

Оскільки дані в групах за показником «вік» не розподілені нормально, порівняння груп за віком виконано за допомогою критерію Манна — Вітні з корекцією для незалежних вибірок при рівні значущості 0,05 (табл. 4).

Аналіз показує, що групи були сформовані статистично однорідними за віком. У цілому істотних відмінностей за демографічними характеристиками між пацієнтами в основній групі і групі контролю у вихідній точці (V1) не відзначалося.

Типовими об'єктивними клінічними симптомами ГСО є гіперемія, випинання, рухливість барабанної перетинки. У табл. 5 подане порівняння груп за основними симптомами, а також їх сумарною оцінкою методами описової статистики на початку дослідження (V1).

Як видно з поданого аналізу, середня бальна оцінка симптому гіперемії барабанної перетинки становить 2,35 в основній і 2,50 — у контрольній групі. Випинання барабанної перетинки — 2,10 і 2,07 бала відповідно. Рухомість барабанної перетинки в основній групі становила 1,06 бала, у контрольній — 1,43 бала. Сума балів в основній групі становила 5,55, у контрольній — 6,00. Оскільки в групах показники не розподілені нормально, порівняння груп у вихідному стані за основними симптомами виконано за допомогою критерію Ман-

на — Вітні з корекцією для незалежних вибірок при рівні значущості 0,05 (табл. 5). Як видно з проведеного аналізу, на V1 групи були сформовані статистично однорідними за основними симптомами.

На рис. 1 подана динаміка регресу вираженості симптомів, які оцінювались за 3-бальною шкалою (від 0 до 3 балів), а також їх сума.

Як видно з наведених даних, гіперемія барабанної перетинки в основній групі з 2,35 бала на V1 зменшилась до 1,81 бала на V2, 0,84 бала на V3 і 0,06 бала на V4. У контрольній — з 2,5 бала на V1 зменшилась до 2,30 бала на V2, 1,27 бала на V3 і 0,13 бала на V4. Аналогічна динаміка відзначалась і за симптомом випинання барабанної перетинки: в основній групі вираженість симптому зменшилась з 2,10 бала на V1 до 1,32 бала на V2, 0,61 бала на V3 і 0,06 бала на V4. У контрольній — з 2,07 бала на V1 до 1,63 бала на V2, 0,97 бала на V3 і 0,07 на V4. Рухомість барабанної перетинки на V1 оцінювалась в 1,06 бала в основній групі і 1,43 бала — у контрольній. На V2 показники становили відповідно 0,65 і 1,0 бала, на V3 — 0,32 і 0,67 бала і на V4 — по 0,03 бала в основній і контрольній групах. Сума балів з 5,55 на V1 в основній групі зменшилась до 3,77 на V2, 1,77 на V3 і 0,16 на V4. У пацієнтів контрольної групи спостерігалась аналогічна динаміка регресу сумарної оцінки симптомів: із 6,0 бала на V1 до 4,97 бала на V2, 2,9 бала на V3 і 0,47 бала на V4.

Для аналізу динаміки основних симптомів у кожній групі виконано двофакторний дисперсійний аналіз

Таблиця 3. Аналіз груп за віком методами описової статистики

Показник	Група	n	Середнє	Медіана	Станд. відхил.	Мін.	Макс.
Вік	Основна	31	8,10	8	1,62	6	11
	Контрольна	30	7,60	7,5	1,38	6	11

Таблиця 4. Порівняння груп за віком за допомогою критерію Манна — Вітні

Показник	Група	U Манна — Вітні	W Вілкоксона	Z	p-значення
Вік	Основна	394,0	859,0	-1,050	0,294
	Контрольна				

Таблиця 5. Аналіз груп за основними симптомами на V1

Показник	Група	n	Середнє	Станд. відхил.	U Манна — Вітні	W Вілкоксона	Z	p-значення*
Гіперемія барабанної перетинки	Основна	31	2,35	0,75	418,5	914,5	-0,753	0,452
	Контрольна	30	2,50	0,68				
Випинання барабанної перетинки	Основна	31	2,10	0,79	458,5	954,5	-0,099	0,921
	Контрольна	30	2,07	0,98				
Рухомість барабанної перетинки	Основна	31	1,06	1,06	369,0	865,0	-1,452	0,147
	Контрольна	30	1,43	0,94				
Сума балів	Основна	31	5,55	1,63	389,0	885,0	-1,124	0,261
	Контрольна	30	6,00	1,88				

Примітка: * — висновок зроблений при рівні значимості 0,05.

Фрідмана з наступним контрастним аналізом. Заданий рівень значущості 0,05 (табл. 6).

Як видно з наведених даних, в обох групах спостерігається значне зниження ($p < 0,05$) вираженості основних симптомів порівняно з першим візитом. Так, в основній групі було значне, вірогідно значиме зниження вираженості симптомів: гіперемії барабанної перетинки на 3-му візиті, випинання барабанної перетинки на 2-му візиті, рухомості барабанної перетинки на 3-му візиті, сумарної оцінки балів на 2-му візиті.

У контрольній групі було значне, вірогідно значиме зниження вираженості симптомів: гіперемії барабанної перетинки на 3-му візиті, випинання барабанної перетинки на 3-му візиті, рухомості барабанної перетинки на 3-му візиті, суми балів на 3-му візиті.

Отже, в основній групі значне зниження вираженості таких симптомів, як випинання барабанної перетинки та сумарна оцінка балів, наставало раніше на один візит, ніж у контрольній групі.

Для аналізу динаміки вираженості основних симптомів і визначення статистично вірогідних відмінностей між групами були обчислені індивідуальні різниці $dTi = T \text{ візит } 2 - T \text{ візит } 1, \dots, T \text{ візит } 4 - T \text{ візит } 1$ для кожного пацієнта і симптому. Подальше порівняння між групами за динамікою вираженості основних симптомів (за різницями dTi) виконано за допомогою критерію Манна — Вітні. Заданий рівень значущості 0,05 (табл. 7).

Як видно з наведених даних, групи статистично значимо не відрізнялись за динамікою зниження вираженості основних симптомів.

Згідно з дизайном дослідження на V2 (третій день лікування) проводилась комплексна оцінка стану пацієнта і приймалось рішення про необхідність призначення антибактеріальної терапії. На рис. 2 наведені дані щодо відкладеного призначення антибіотиків.

Необхідність призначення антибіотиків на V2 в основній групі була в 5 пацієнтів із 31 і становила 16,1 %. У контрольній антибіотики призначені 9 пацієнтам із 30, що становило 30,0 %. Порівняння даних за допомогою критерію χ^2 показує, що не відзначається вірогідної різниці в призначенні антибіотиків між пацієнтами основної та контрольної групи ($p = 0,235$ або $p > 0,05$).

Обговорення

Як відомо, ГСО є однією з найчастіших причин звернень пацієнта по медичну допомогу, причому частка дітей, які перенесли принаймні один епізод ГСО, становить 50 % [3, 4]. Середній отит залишається однією з найпоширеніших причин призначення антибіотиків у світі [8, 9]. Найявність больового синдрому є найбільш частим обґрунтуванням антибактеріальної терапії при ГСО, однак встановлено, що антибіотики ні при системному прийомі, ні при місцевому використанні практично не впливають на больовий синдром [16]. Тому основною метою лікування має бути полегшення болю у вусі [18, 19].

У проведеному ретроспективному аналізі результатів лікування показано, що застосування адекватного топічного чи системного знеболювання має доведений клінічний ефект.

Пацієнти в основній і контрольній групах продемонстрували клінічно значиме зменшення вираженості основних симптомів (гіперемія, випинання, рухливість барабанної перетинки) на V2, V3 і V4. Також відзначається значиме зниження сумарної оцінки вираженості симптомів ГСО. При проведенні контрастного аналізу для основних симптомів відзначається зниження вираженості таких симптомів, як випинання барабанної перетинки, та сумарної оцінки балів в основній групі

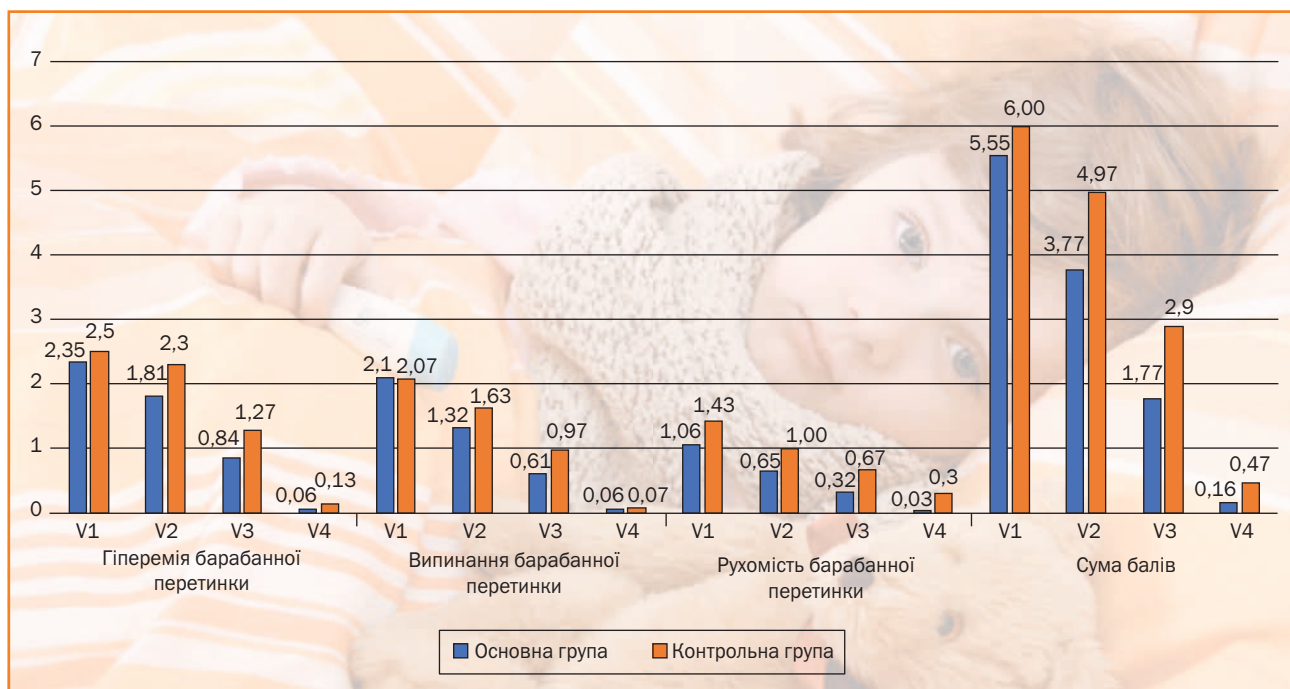


Рисунок 1. Аналіз динаміки основних симптомів

на V2. Поліпшення наставало на один візит раніше, ніж у контрольній групі, у якій такі показники були на V3. Однак при аналізі динаміки вираженості основних симптомів групи статистично значимо не відрізнялися.

Отримані результати відображають нечисленні дані, опубліковані в літературі, які показують високу терапевтичну ефективність як системного, так і топічного знеболювання в пацієнтів із ГСО [21, 25–27]. Результати проведеного дослідження демонструють тенденцію до поліпшення симптомів ГСО на V2 при використанні топічного знеболювання, однак різниці в показниках не вірогідна. Отримані нами дані корелюють з результатами кокранівського огляду, які вказують на те, що ібупрофен як монотерапія є ефективним у полегшенні болю у вухах у дітей з ГСО, однак недоліком є уповільнена дія [22].

Отже, можна зробити висновок, що топічна комбінація протизапального препарату феназону з анестетиком лідокаїном демонструє порівнянню із системним ібупрофеном знеболюючу активність. Це має важливе значення, оскільки використання знеболюючих препаратів системної дії супроводжується високим рівнем побічних ефектів [22].

Антибактеріальна терапія доволі часто необґрунтовано використовується у пацієнтів із ГСО [8, 9]. Сучасні дослідження демонструють, що антибактеріальна терапія має обмежений вплив як на первинні, так і на вторинні результати порівняно з плацебо, тому в таких пацієнтів рекомендована тактика відкладеного їх призначення [7].

У дослідженні показано, що в рамках тактики відкладеного використання антибіотиків необхідність їх

Таблиця 6. Результати контрастного аналізу для основних симптомів

Показник	Рівень	Основна група			Контрольна група		
		Статистика критерію	Станд. помилка	p-значення*	Статистика критерію	Станд. помилка	p-значення
Гіперемія барабанної перетинки	V2 – V1	0,548	0,328	0,094	0,167	0,333	0,617
	V3 – V1	1,694		0,000	1,300		0,000
	V4 – V1	2,468		0,000	2,333		0,000
Випинання барабанної перетинки	V2 – V1	0,806	0,328	0,014	0,383	0,333	0,250
	V3 – V1	1,710		0,000	1,150		0,001
	V4 – V1	2,323		0,000	2,133		0,000
Рухомість барабанної перетинки	V2 – V1	0,452	0,328	0,168	0,367	0,333	0,271
	V3 – V1	0,919		0,005	0,967		0,004
	V4 – V1	1,274		0,000	1,533		0,000
Сума балів	V2 – V1	0,823	0,328	0,012	0,300	0,333	0,368
	V3 – V1	1,855		0,000	1,450		0,000
	V4 – V1	2,677		0,000	2,517		0,000

Примітка: * – висновок зроблений при рівні значимості 0,05.

Таблиця 7. Порівняння між групами за динамікою вираженості основних симптомів за допомогою критерію Манна – Вітні

Показник	dTi	U Манна – Вітні	W Вілкоксона	Z	p-значення*
Гіперемія барабанної перетинки	V2 – V1	352,000	848,000	-1,794	0,073
	V3 – V1	392,500	888,500	-1,111	0,267
	V4 – V1	419,500	884,500	-0,722	0,470
Випинання барабанної перетинки	V2 – V1	357,500	853,500	-1,664	0,096
	V3 – V1	385,000	881,000	-1,199	0,231
	V4 – V1	449,500	914,500	-0,236	0,814
Рухомість барабанної перетинки	V2 – V1	449,000	945,000	-0,261	0,794
	V3 – V1	449,500	914,500	-0,239	0,811
	V4 – V1	430,000	895,000	-0,527	0,598
Сума балів	V2 – V1	356,500	852,500	-1,595	0,111
	V3 – V1	384,500	880,500	-1,175	0,240
	V4 – V1	428,000	893,000	-0,544	0,586

Примітка: * – висновок зроблений при рівні значимості 0,05.

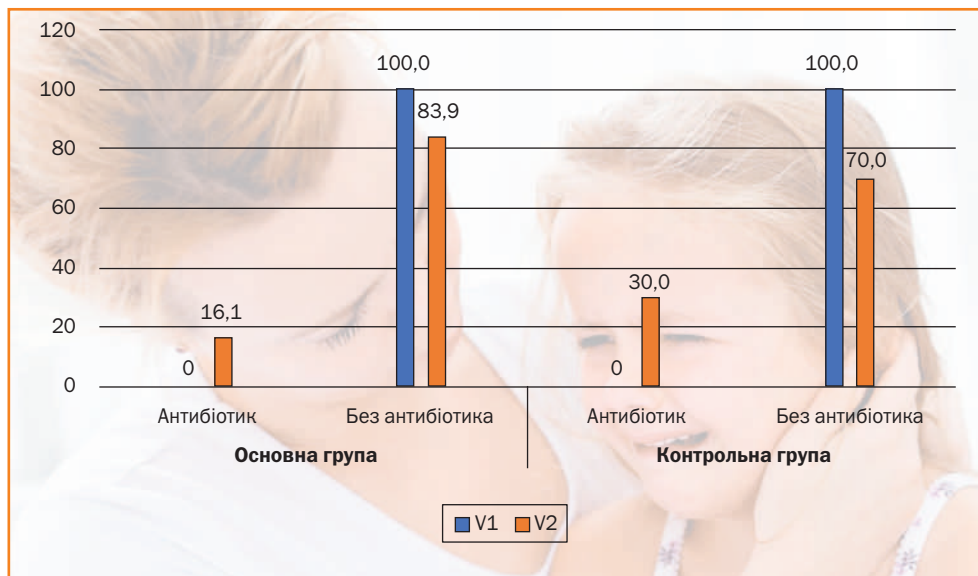


Рисунок 2. Аналіз груп за призначенням антибіотиків, n (%)

призначення в основній групі була в 16,1 % пацієнтів, у контрольній — у 30,0 %. При порівнянні відзначається тенденція до менш частого їх призначення в пацієнтів з топічним знеболюванням, однак не відзначається вірогідної різниці в призначенні антибіотиків між пацієнтами основної та контрольної групи ($p > 0,05$). Імовірно, що така тенденція пов'язана з більш активним, хоча і не вірогідним статистично, регресом симптомів у пацієнтів основної групи на V2. Отримані дані є підставою для проведення більш ретельного вивчення комбінації феназону з лідокаїном в умовах рандомізованих досліджень. Отримані нами дані збігаються з даними літератури щодо того, що при використанні тактики відкладеного призначення антибіотиків основною метою лікування має бути полегшення болю у вусі [18, 19]. Такий підхід сприяє зменшенню використання антибіотиків, оскільки, згідно з літературними даними, принаймні у 50 % діагнозів ГСО доцільність призначеної антибактеріальної терапії не підтверджується результатами обстеження [14, 15]. За іншими даними, ця стратегія дозволяє уникнути призначення антибіотиків у 2 із 3 дітей [11–13].

Отже, при десятиденному періоді спостереження в пацієнтів основної та контрольної групи на фоні використання топічної чи системної анальгетичної терапії спостерігається регрес симптомів гострого середнього отиту, що дозволяє оцінити динаміку захворювання як «вірогідно позитивну». Зменшення вираженості симптомів при використанні топічної комбінації феназону з лідокаїном корелює з динамікою їх регресу при призначенні системного ібупрофену. Ефективне знеболювання є основною запорукою використання тактики відкладеного призначення антибіотиків, а частота їх призначення становить 16,1 %.

З огляду на отримані результати очевидно є тенденція до вибору комбінації феназону з лідокаїном для забезпечення ефективного знеболювання в пацієнтів з неперфоративними формами ГСО.

Дизайн передбачав порівняльне дослідження, проводилось порівняння монотерапії щодо топічного і системного знеболювання. У зв'язку з цим позитивну динаміку в результатах лікування основної групи можна віднести на рахунок клінічних ефектів комбінації феназону з лідокаїном, використання якої є більш доцільним, ніж системного ібупрофену.

Перспективи подальших досліджень. Надалі планується подальше вивчення ефективності комбінації феназону з лідокаїном у рамках призначення відкладеної антибактеріальної терапії в умовах рандомізованого дослідження.

Висновки

1. Топічне знеболювання з використанням монотерапії комбінацією феназону з лідокаїном у пацієнтів з ГСО забезпечує виражений клінічний ефект у перші дні лікування.
2. Позитивна динаміка клінічної симптоматики при місцевому знеболюванні корелює з ефектами системного знеболювання з використанням ібупрофену.

3. Отриманий клінічний ефект з використанням топічного знеболювання дозволяє використати в пацієнтів з неперфоративним ГСО тактику відкладеного призначення антибіотиків, при якій призначення антибактеріальних препаратів становить 16,1 %.

4. Анальгетичну монотерапію комбінацією феназону з лідокаїном доцільно використовувати в схемі лікування пацієнтів з ГСО в рамках стратегії відкладеного призначення антибіотиків.

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

Інформація про фінансування. Ця робота була частково підтримана компанією Biocodex Ukraine — покриття витрат на збір і статистичну обробку даних.

Список літератури

1. Marín D.L., Pérez R.P., Campos L.M., Álvarez J.A. et al. Grupo colaborador del consenso de otitis media aguda y sinusitis en pediatría. Update of the consensus document on the aetiology, diagnosis and treatment of acute otitis media and sinusitis. An. Pediatr. (Engl. Ed.). 2023 May. 98(5). 362-372. doi: 10.1016/j.anpede.2023.03.006. Epub 2023 Apr 29. PMID: 37127475.
2. Гострий середній отит. Клінічна настанова, заснована на доказах. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_688_kn_gso.pdf

3. de Sévaux J.L., Venekamp R.P., Lutje V., Hak E. et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020 Nov 24. 11(11). CD001480. doi: 10.1002/14651858.CD001480.pub6. PMID: 33231293; PMCID: PMC8096893.
4. Hu T., Done N., Petigara T., Mohanty S. et al. Incidence of acute otitis media in children in the United States before and after the introduction of 7- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines during 1998–2018. *BMC Infect. Dis.* 2022 Mar 26. 22(1). 294. doi: 10.1186/s12879-022-07275-9. PMID: 35346092; PMCID: PMC8962537.
5. Hayashi T., Kitamura K., Hashimoto S., Hotomi M. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media in children–2018 update. *Auris Nasus Larynx.* 2020 Aug. 47(4). 493–526. doi: 10.1016/j.anl.2020.05.019. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32576390.
6. Gaddey H.L., Wright M.T., Nelson T.N. Otitis Media: Rapid Evidence Review. *Am. Fam. Physician.* 2019 Sep 15. 100(6). 350–356. PMID: 31524361.
7. Holm N.H., Rusan M., Ovesen T. Acute otitis media and antibiotics — a systematic review. *Dan. Med. J.* 2020 Oct 29. 67(11). A04200272. PMID: 33215607.
8. Shirai N., Preciado D. Otitis media: what is new? *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019 Dec. 27(6). 495–498. doi: 10.1097/MOO.0000000000000591. PMID: 31592792.
9. Jamal A., Alsabea A., Tarakme M., Safar A. Etiology, Diagnosis, Complications, and Management of Acute Otitis Media in Children. *Cureus.* 2022 Aug 15. 14(8). e28019. doi: 10.7759/cureus.28019. PMID: 36134092; PMCID: PMC9471510.
10. Johnson N.C., Holger J.S. Pediatric acute otitis media: the case for delayed antibiotic treatment. *J. Emerg. Med.* 2007 Apr. 32(3). 279–84. doi: 10.1016/j.jemermed.2006.07.029. Epub 2007 Feb 23. PMID: 17394992.
11. Frost H.M., Monti J.D., Andersen L.M., Norlin C. et al. Improving Delayed Antibiotic Prescribing for Acute Otitis Media. *Pediatrics.* 2021 Jun. 147(6). e2020026062. doi: 10.1542/peds.2020-026062. Epub 2021 May 12. PMID: 33980695; PMCID: PMC8168601.
12. Ventura M.G., Vera C.G., Cáceres J.R. Therapeutic approach to acute otitis media in primary care in an urban area. Delayed antibiotic prescription evaluation. *An. Pediatr. (Engl. Ed.).* 2022 May. 96(5). 422–430. doi: 10.1016/j.anpede.2022.04.005. Epub 2022 May 12. PMID: 35570192.
13. Marchetti F., Ronfani L., Nibali S.C., Tamburlini G.; Italian Study Group on Acute Otitis Media. Delayed prescription may reduce the use of antibiotics for acute otitis media: a prospective observational study in primary care. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2005 Jul. 159(7). 679–84. doi: 10.1001/archpedi.159.7.679. PMID: 15997003.
14. Danishyar A., Ashurst J.V. Acute Otitis Media. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29262176.*
15. Brinker D.L. Jr, MacGeorge E.L., Hackman N. Diagnostic Accuracy, Prescription Behavior, and Watchful Waiting Efficacy for Pediatric Acute Otitis Media. *Clin. Pediatr. (Phila).* 2019 Jan. 58(1). 60–65. doi: 10.1177/000922818806312. Epub 2018 Oct 12. Erratum in: *Clin. Pediatr. (Phila).* 2019 Apr. 58(4). 491. PMID: 30311779.
16. Hay A.D., Moore M.V., Taylor J., Turner N. et al. Immediate oral versus immediate topical versus delayed oral antibiotics for children with acute otitis media with discharge: the REST three-arm non-inferiority electronic platform-supported RCT. *Health Technol Assess.* 2021 Nov. 25(67). 1–76. doi: 10.3310/hta25670. PMID: 34816795.
17. Tambunan D., Rana M. Increasing ear pain and headache. *J. Fam. Pract.* 2020 Nov. 69(9). 464–470. PMID: 33176347.
18. Meng W., Huang D.D., Li G.F., Sun Z.H., He S.B. Evaluation of Clinical Graded Treatment of Acute Nonsuppurative Otitis Media in Children with Acute Upper Respiratory Tract Infection. *Neural. Plast.* 2021 Apr 2. 2021. 5517209. doi: 10.1155/2021/5517209. PMID: 33883993; PMCID: PMC8041539.
19. Hwa T.P., Brant J.A. Evaluation and Management of Otitis Media. *Clin. North Am.* 2021 Sep. 105(5). 813–826. doi: 10.1016/j.mcna.2021.05.004. PMID: 34391535.
20. Principi N., Esposito S. Unsolved problems and new medical approaches to otitis media. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2020 Jul. 20(7). 741–749. doi: 10.1080/14712598.2020.1740677. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32178551.
21. Suzuki H.G., Dewez J.E., Nijman R.G., Yeung S. Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: a systematic review and appraisal of European national guidelines. *BMJ Open.* 2020 May 5. 10(5). e035343. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035343. PMID: 32371515; PMCID: PMC7228535.
22. Sjoukes A., Venekamp R.P., van de Pol A.C., Hay A.D. et al. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016 Dec 15. 12(12). CD011534. doi: 10.1002/14651858.CD011534.pub2. PMID: 27977844; PMCID: PMC6463789.
23. Kara A., Büyükcım A., Sütçü M., Sali E. et al. The effectiveness of topical 1% lidocaine with systemic oral analgesics for ear pain with acute otitis media. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2022 May. 156. 111116. doi: 10.1016/j.ijporl.2022.111116. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35325846.
24. Verleye M., Heulard I., Gillardin J.-M. Phenazone potentiates the local anaesthetic effect of lidocaine in mice. *Pharmacological Research.* 2000. Vol. 41. № 5.
25. François M. Efficacy and tolerance of a local application of phenazone and chlorhydrate lidocaine (Otipax) in infants and children with congestive otitis. *Ann. Pediatr. (Paris).* 1993 Sep. 40(7). 481.
26. Попович В.І. Гострий середній отит: ефективний контроль болю. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* 2015. № 3. С. 81–87.
27. Попович В.І. Контроль болю і запалення у хворих на неперфоративний гострий середній отит. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* 2018. № 1.

Отримано/Received 19.07.2023

Рецензовано/Revised 22.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 30.08.2023

Information about authors

V.I. Popovych, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: popovychvasyl@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2898-8474>

I.V. Koshel, MD, PhD, Professor, Head of the Department of otorhinolaryngology — head and neck surgery, State Higher Education Institution "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: ivannakoshel@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5466-4537>

O.M. Malofichuk, Zhytomyr Regional Herbachevskyi Clinical Hospital, Zhytomyr, Ukraine; e-mail: zht.lor@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-1539-1846>

L.I. Piletska, Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: Lor.piletska@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0008-6091-8178>

N.M. Kapustina, Zhytomyr Regional Herbachevskyi Clinical Hospital, Zhytomyr, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1073-5719>

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

Information about funding. This work was partially supported by Biocodex Ukraine, covering the expenses for data collection and statistical analysis.

V.I. Popovych¹, I.V. KosheP, O.M. Malofiiichuk³, L.I. Piletska⁴, N.M. Kapustina³

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

³Zhytomyr Regional Herbachevskiy Clinical Hospital, Zhytomyr, Ukraine

⁴Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Retrospective analysis of the results of treatment for acute otitis media in children using a combination of phenazone and lidocaine within the delayed antibiotic prescription strategy

Abstract. Background. The concept of delayed antibiotic use in children with acute otitis media (AOM) has not gained full recognition, as evidenced by the continued high rate of antibiotic prescriptions. According to modern guidelines, the primary goal of treatment should be a relief of pain in the ear. The perspective lies in alleviating pain by using local analgesics. Objective: to assess the effectiveness of a combination of phenazone with lidocaine locally compared to systemic ibuprofen for pain relief within the delayed antibiotic prescription strategy in children with acute otitis media. **Materials and methods.** A retrospective analysis of treatment results included 61 patients who, as part of watchful waiting, received combined ear drops containing phenazone and lidocaine (Otipax) (the main group) or ibuprofen (controls). Assessment criteria included a reduction in the severity of disease symptoms assessed using the Main Symptom Score at each visit compared to the first visit, and the necessity for delayed antibiotic therapy. **Results.** Topical or systemic analgesic therapy results in the regression of symptoms of acute otitis media, allowing for a likely positive assessment of the disease dynamics. The reduction in symptom severity

with the use of the phenazone and lidocaine combination correlates with the regression dynamics seen with systemic ibuprofen administration. Effective pain relief is the main determinant of using the delayed antibiotic prescription strategy, and the frequency of antibiotic use for ear pain correction stands at 16.1 %. Considering the results of topical pain relief, it is more expedient compared to systemic treatment. **Conclusions.** Topical pain relief using monotherapy with a combination of phenazone and lidocaine in patients with AOM provides a pronounced clinical effect in the first days of treatment. Positive dynamics in clinical symptoms with local pain relief correlates with the effects of systemic pain relief using ibuprofen. The clinical effect obtained with topical pain relief allows for the use of the delayed antibiotic prescription strategy in patients with non-perforated AOM, with antibiotic prescription in 16.1 % of cases. Analgesic monotherapy with a combination of phenazone and lidocaine is advisable in the treatment regimen for patients with AOM within the delayed antibiotic prescription strategy.

Keywords: acute otitis media; respiratory infections; children; treatment; antibiotics; delayed prescription



Functionality of oral and articulatory praxis in older preschool children with logopathology

Abstract. Background. The purpose of this study is to identify the current state of neuromotor functionality of oral and articulatory praxis, which affects speech readiness for schooling, in older preschool children with logopathology.

Materials and methods. Research methods are aimed at studying the kinesthetic and kinetic oral and articulatory praxis. Kinesthetic oral praxis is studied during the diagnosis of static articulatory motility. Kinetic praxis was evaluated when investigating dynamic articulatory switching from one movement to another. The study of kinesthetic articulatory praxis takes place during the diagnosis of sound speech. To evaluate the results of the task, all sounds are conditionally divided into groups: whistling, hissing, sonorous, iolated sound combinations and all other sounds. To study the kinetic articulatory praxis, we investigated the sound-syllabic structure of the word. **Results.** The results of the experimental study give a clear idea that there are significant differences in the formation of neuromotor functionality of oral and articulatory praxis between the groups of children with logopathology and those with normotypical psychophysical development. In older preschool children with speech disorders, low abilities were found when performing tasks of kinesthetic and kinetic praxis: oral (problematic switching of the articulators; long search for an articulatory posture, incomplete range of motion, deviation from configurations, presence of synkinesis, hyperkinesis), articulatory (defect of all sounds of groups; replacement, mixing, distortion or absence of individual sounds during their isolated pronunciation; distortion of the sound-syllabic structure of words). Children are passive during classes, they need constant support from the teacher.

Conclusion. The revealed unformed state of neuromotor functionality of oral and articulatory praxis in older preschool children with speech disorders affects the development of their speech skills. This will lead to the difficulties during their mastery of educational material in institutions of general secondary education.

Keywords: children of older preschool age; kinesthetic, kinetic praxis; oral praxis; articulatory praxis; logopathology

Introduction

Neuromotor functionality includes various types of praxis, in particular, oral, articulatory, kinesthetic, and kinetic. Praxis (Greek for action) from a neurophysiological point of view reveals a system of voluntary, purposeful motor actions that provide practical skills of various types of activities [1, 2]. The frontal lobe of the premotor cortex of the cerebrum provides motor control. Under its influence, separate motor impulses are synthesized into a complete “kinetic combination”, which during training loads are automated and transformed into a dynamic process of complex movements [1, 3].

Praxical actions are divided into kinesthetic and kinetic praxis. In particular, kinesthetic or afferent praxis provides

sensitivity and perception of one's own body [3]. In this case, the information transmitted from the sense organs (from sensory neurons) is transformed into nerve impulses and via afferent pathways reaches the central parts of the brain, in particular, the parietal lobe of the left hemisphere. Kinetic or efferent praxis carries out dynamic motor activity. From the premotor zone of the cortex of the frontal lobe, electrical impulses are spread, which activate the muscle, tendon, and joint systems [1, 4, 5].

The motor activity of the articulators is provided by *oral praxis*, their actions are more difficult than object and finger praxis, since it is formed on abstract concepts (puff out the cheeks, frown, sticking the tongue out, etc.). Differential articulatory movements of the facial muscles, lips, tongue

and oral cavity are performed by oral kinesthetic praxis. Oral kinetic praxis activates the actions of the articulators (tongue — lips, jaws — tongue, jaws — lips). Qualitatively formed oral skills in a child are a prerequisite for correct phonetic speech (an act of articulatory praxis) [6, 7].

Articulatory praxis is the ability to pronounce sounds and form an articulatory setting in accordance with the sound of speech [1, 3, 8]. It should be emphasized that kinesthetic (afferent) articulatory praxis is responsible for the reproduction of isolated speech sounds and the creation of articulatory positions (kinesthesia, articulation). Combining sounds into syllables and words is provided by kinetic (efferent) articulatory praxis.

The purpose of this study is to identify the current state of neuromotor functionality of oral and articulatory praxis, which affects speech readiness for schooling, in older preschool children with logopathology.

To achieve the set goal, the following tasks are expected to be performed: to consider the issue of the neuromotor functionality impact on the speech readiness in older preschool children to study at school; outline the types of techniques for comprehensive diagnosis of neuromotor functionality of oral and articulatory praxis; to reveal the state of formation of neuromotor functionality of oral and articulatory praxis in older preschool children with normotypical psychophysical development and logopathology.

Materials and methods

Design. We consider the neuromotor functionality of speech readiness through the oral and articulatory praxis. The kinesthetic praxis of the studied components will determine the child's ability to perform certain differentiated movements (of the articulators, or when pronouncing isolated speech sounds) and control them. Kinetic praxis indicates the preschooler's ability to combine various movements into a coherent action (switching the organs of speech from one position to another; pronouncing sounds in syllables, words, and phrases). The results of the study of children with logopathology are compared with the indicators of their peers with normotypical psychophysical development.

Participants. The study included 607 older preschool children (5–6 years old), of which 250 had normotypical psychophysical development and 357 had logopathology such as dyslalia ($n = 212$), stuttering ($n = 40$), rhinolalia ($n = 28$), dysarthria ($n = 77$).

Instruments. We study the state of formation of neuromotor functionality using methods aimed at studying kinesthetic and kinetic oral praxis [9], kinesthetic and kinetic

articulatory praxis [10, 11]. The content of the neuromotor component, methods, evaluation criteria and scoring system are outlined in Table 1.

Procedure. To study oral kinesthetic praxis, we use the task aimed at diagnosing articulatory motility. The experimenter demonstrates certain articulation positions of the lips and tongue and asks the child to repeat them, holding the articulators in the desired position for 3 to 5 seconds. In the process of performing the task, attention is paid to the pace, accuracy, symmetry, and presence of synkinesis (accompanying involuntary movements).

To study oral kinetic praxis, we take the task aimed at diagnosing articulatory switching from one movement to another. An adult demonstrates alternating switching from one articulation position to another and asks the child to repeat the movements. During the task, children keep the articulators in the right position and perform exercises from 4 to 5 times.

We evaluate the results of the task on a three-point scale. The maximum score for two tasks is 6 points. Research material, instructions for completing the task, and evaluation parameters are covered in the appendix.

Child's kinesthetic articulatory praxis is studied during the task of diagnosing sound speech. Preschoolers are offered to independently name the objects on the pictures, where the sound is at the beginning, in the middle and end of the word. If the child does not cope with the task, he is asked to repeat the same words according to the speech therapist (in the reflected pronunciation). To evaluate the results of the task, all sounds are conditionally divided into groups: whistling, hissing, sonorous, iotated sound combinations and all other sounds. Each group is evaluated separately on a three-point scale.

To study the kinetic articulatory praxis, we use the task of diagnosing the sound-syllabic structure of the word. The experimenter reads to the child words that are complicated in terms of their constituent structure and asks to repeat them. We evaluate the results of the task on a three-point scale. The maximum score for the two methods is 27 points.

Experimental research includes variational-statistical (quantitative) and qualitative analysis of study materials [12–14], which allows understanding the structure of the studied phenomenon, its variability, dependence, relationships and principles of functioning. An important component of the psychological and pedagogical experiment is also the collection and processing of research materials. The implementation of this stage is ensured by the formed system of evaluation criteria (based on point measurement). Quantitative and

Table 1. Methods for studying neuromotor functionality

The content of the neuromotor component	Methods	Evaluation criteria	Points
Oral praxis	Konopliasta	— Kinesthetic praxis: articulatory movements; — kinetic praxis: dynamic articulatory switching from one movement to another	6
Articulatory praxis	Blinova, Maliarchuk	— Kinesthetic praxis: pronunciation of sounds; — kinetic praxis: pronunciation of the sound-syllabic structure of the word	21
Total score			27

statistical analysis provides grounds for identifying the levels of development of the phenomenon under study, namely: low, medium and high. The qualitative analysis considers a holistic approach focused on an inductive description of the unit under study. Variational-statistical and qualitative analyses of the research materials during the examination of the cognitive component of the speech readiness of older preschool children with logopathology to study at school provide grounds for making a psychological-pedagogical characterization and generalized conclusions regarding the planning of educational and developmental work.

Differences in research results (while performing experimental tasks) between children with logopathology and those with normotypical development are confirmed by the Student's *t*-test. To check the data, we use the *t*-criteria of an independent sample. During the statistical analysis, we work out two hypotheses: H_0 — the differences between the groups of children with logopathology and normotypical development are random; H_1 — the differences between groups are significant or reliably significant. If $t_{em} < t_{tab}$ tabular, then we accept hypothesis H_0 ; if $t_{em} \geq t_{tab}$ tabular, then we accept hypothesis H_1 . The level of confidence (or error) will be $p = 0.05$, which indicates the reliability of the results of the experiment by 95 %.

Results

Oral praxis. During the study of oral kinesthetic praxis, the child was asked to hold the articulators in the desired position for 3 to 5 seconds. High indicators were shown by 71.2 % ($n = 178$) of children with normotypical psychophysical development and 42.9 % ($n = 153$) with speech disorders. The children carefully listened to the teacher's instructions, and independently, correctly and accurately performed the movements of the articulators.

Tasks were performed with errors and self-corrections in 46 % ($n = 145$) of preschoolers with speech pathology and 28.8 % ($n = 72$) with normotypical psychophysical development. The children who performed the task correctly had a slower pace and strained execution of articulation positions. They often needed additional instruction or stimulation assistance. In preschool children with rhinolalia, slight violations of coordination, smoothness and accuracy of movements were detected; in dysarthria, the muscles of the face and mouth were tense or relaxed, which affected the quality of performance.

16.5 % ($n = 59$) of children with speech pathology had low indicators of the oral praxis formation, with an impaired coordination of articulatory movements; 35.7 % ($n = 10$) of patients with rhinolalia performed articulatory movements imprecisely and undifferentiatedly, the pace of the task was slowed down; 42.9 % ($n = 33$) of children with dysarthria have the most pronounced violations in the area of facial expression: difficulty switching from one articulatory movement to another, maintaining an articulatory setting, keeping a wide tongue on the lower lip; during the exercise "brushing the upper and then the lower teeth" the child moves the lower jaw together with the tongue from right to left; we observe clear violations of verbal instructions.

The study of *kinetic oral praxis* showed that 56.0 % ($n = 156$) of children with normotypical psychophysical de-

velopment and 36.4 % ($n = 130$) with speech disorders were able to switch from one mimic pose to another. The children performed the tasks correctly, and the movements of the articulators were performed accurately as well.

Minor errors during the task execution are observed in 42.9 % ($n = 153$) of preschoolers with speech disorders and only 44 % ($n = 44$) with normotypical development. In this category of children who had an average level of kinetic oral praxis, minor facial disturbances were observed during the reproduction of a series of movements and the need for stimulating help from an adult. Significant switching difficulties were found in 20.7 % ($n = 74$) of children with low-level speech pathology.

During the exercises, the children could not immediately find the right pose for the articulators, it was difficult for them to keep it unchanged for 5–6 seconds; there were difficulties in switching from one movement to another. The following types of disorders were found in children with dysarthria: asymmetric muscle work (protruding tongue deviated to the right or left from the middle line of the lips; shift in the direction of a smile); problematic performance of individual movements (the child's inability to reach one and then other corner of the mouth by the tip of the tongue); excessive amplitude when performing movements (instead of the tongue touching the upper teeth, it protruded too much from the mouth and covered the upper lips); unsynchronized movements of the organs of speech (when making movements with the tongue to the right and left, the lower jaw also moved); impaired muscle tone (tension of the muscles of the tongue and lips; during muscle hypotonia, the tongue is limp, has a stationary position at the bottom of the oral cavity; lips do not close, mouth is half open, with pronounced hypersalivation); nasalization of the voice (nasal tone of the voice); difficulty switching from one articulatory movement to another, maintaining an articulatory setting, keeping a wide tongue on the lower lip. Children with rhinolalia may skip the sequence of articulatory movements, rearrange them, or distort the exercise. During the performance of the task, they had a violation of the neurological status: an increase in the tone of the articulatory muscles, especially the tongue and lips (the tongue is tense and drawn upwards into the oral cavity, it becomes a lump), or hypotonicity, the vagueness of facial expressions; there was a space between the lips; the tongue is not mobile, there is the tip of the tongue tremor when switching from one movement to another; the soft palate is inactive. In children with a neurotic form of stuttering, there are also disorders of facial articulation, and difficulty switching and maintaining oral "tongue-lips" positions. Most of them do not correct their mistakes even with constant help from the teacher.

The general results of the research prove that a high level of oral praxis is mostly characteristic of 71.2 % ($n = 178$) of older preschool children with normotypical psychophysical development and 42.9 % ($n = 153$) with logopathology. Children independently, correctly and accurately performed movements of the articulators following imitation or verbal instructions; they have a sufficiently formed kinesthetic praxis (individual articulatory movements: stretching the lips in a smile; pucker lips; putting forward a wide, spread tongue, and then a narrow one raised upwards; raising the

lateral and front edges of the wide tongue upwards; slapping the tongue; sticking out the tongue, and then its deep retraction; alternate movement of the tip of the tongue, then to the left and to the right corner of the mouth) and kinetic praxis (combination of articulatory movements of the tongue and lips: tongue — lips, changing the positions of the tongue, changing the positions of the lips). 36.7 % (n = 131) of preschoolers with logopathology and 28.8 % (n = 72) with typical development had minor difficulties when reproducing the desired articulatory position. Their pace of execution is different, from fast to slow; the correct facial expression depended on the help of an adult. A low level is observed only in 20.4 % (n = 74) of children with speech pathology. Preschoolers experienced difficulties when making movements with the articulators, performed tasks with many errors (searching for a pose for a long time, incomplete range of motion, deviation from configurations, presence of synkinesis, hyperkinesis), there was a constant need for the teacher's help (Table 2).

The investigated reliability of the experiment results indicates that children with logopathology ($M \pm SD = 4.29 \pm 1.39$; $SEM = 0.09$) had low indicators of oral praxis compared to those with normotypical psychophysical development ($M \pm SD = 5.26 \pm 1.05$; $SEM = 0.09$). Empirical (t_{em}) data is 6.7238 (the largest deviations are found in children with dysarthria: $t_{em} = 11.5031$, significantly less — with rhinolalia: $t_{em} = 4.7088$, dyslalia: $t_{em} = 2.7229$, and according to generally accepted criteria, the difference of children with stuttering, $t_{em} = 5.0052$, is considered statistically insignificant, that is, their indicators were close to normotypical development); the standard error of the difference of the total data is 0.143. The empirical value for the group is greater than the theoretical one ($t_{em} = 6.7238 > t_{tab} = 1.967$), H_1 hypothesis at the significance level of 5 % ($p = 0.05$) is accepted, confirming the differences between the experimental groups and the insufficient formation of oral kinesthetic and kinetic praxis in children with logopathology.

Articulatory praxis. To study kinesthetic articulatory praxis, preschoolers were asked to independently name the objects on the pictures, where the sound was at the beginning, in the middle, and the end of the word. The results of the completed task showed that all children with normotypical psychophysical development and only 7.28 % (n = 26) with logopathology, namely older preschoolers with stuttering, had high phonological indicators.

One or more sounds are not automated in 56 % (n = 200) of children with speech pathology, which indicated an average level of kinesthetic articulatory praxis. This group of preschoolers could skip some sounds in a word and mix and distort sounds. Defects in sonority and deafening of sounds were observed when paired unvoiced ones are replaced by sonorous ones, defects of hardness and softening of sounds. The largest number of errors was made by 36.7 % (n = 131) of preschoolers with speech pathology, who had a low level of articulatory praxis. Children with complex sound-speech disorders couldn't pronounce different groups of sounds.

The results of the study of *kinetic articulatory praxis* showed that 95.2 % (n = 238) of children with normotypical psychophysical development and 16.3 % (n = 58) with speech pathology were able to correctly pronounce complicated words and had a high level of its formation. Average indicators were in 4.8 % (n = 12) of preschoolers with typical development and 58.5 % (n = 209) with speech disorders, who reproduced words slowly, and syllabically without maintaining the speech tempo, and needed stimulating help from the teacher. Only 25.2 % (n = 90) of patients with speech pathology had a low level, they distorted the sound-syllabic structure of words, made pauses, and permutations, omitted syllables, and added sounds and extra syllables. We also note the violation of the sound content of words: the exclusion of consonants from the word that is located next to each other, the addition of an extra sound to the composition of the word, the rearrangement of sounds, the repetition of a similar composition; violation of the syllabic rhythmicity of the word structure: reduction, permutation of syllables, the addition of extra syllables.

General indicators of articulatory praxis showed a high level in 95.2 % (n = 238) of older preschool children with normotypical psychophysical development and 7.3 % (n = 26) with logopathology, namely stuttering. The children independently and correctly reproduced each group of sounds and complicated words, which indicated that they had sufficiently formed sound-syllabic structure of the word. The average level of articulatory praxis was noted in 58.8 % (n = 210) of patients with logopathology and 4.8 % (n = 12) with typical development. Preschoolers had one or more sounds not automated; distortion or replacement of one sound from the group was observed, as well as slow syllabic reproduction of words without keeping pace, the need for stimulating help from the teacher. 33.9 % (n = 121)

Table 2. Level of oral praxis formation

Speech development	Level			M ± SD
	High	Average	Low	
Normotypical development	71.2	28.8	0	5.3 ± 1.0
Dyslalia	52.0	37.7	10.3	4.8 ± 1.2
Stuttering	65.0	20.0	15.0	4.9 ± 1.4
Rhinolalia	28.6	35.7	35.7	3.8 ± 1.5
Dysarthria	11.7	42.9	45.5	3.5 ± 1.1
Children with logopathology	42.9	36.7	20.4	4.3 ± 1.4

of children with speech disorders, who had a low level of articulatory praxis, had the greatest problems in phonetic speech; defectiveness of all sounds of groups or several were observed along with replacement, mixing, distortion or absence of individual sounds in isolated pronunciation; distortion of the sound-syllabic structure (pauses, rearrangement, omission, addition of sounds and syllables); the task was not performed correctly even with the help of an adult (Table 3).

Student's data indicates that preschoolers with logopathology ($M \pm SD = 8.20 \pm 4.28$; $SEM = 0.29$) compared to those with normotypical psychophysical development ($M \pm SD = 20.71 \pm 1.29$; $SEM = 0.12$) had the lowest results of articulatory praxis. Empirical generalized data (t_{em}) is 31.8157 (the largest deviation is observed in children with dysarthria: $t_{em} = 58.8701$, significantly less — with rhinolalia: $t_{em} = 30.5245$, dyslalia: $t_{em} = 37.8032$, and the lowest with stuttering: $t_{em} = 9.6354$, whose indicators are close to normotypical development). So, as the empirical value is greater than the theoretical one ($t_{em} = 31.8157 > t_{tab} = 1.967$), the H_1 hypothesis is at the significance level of 5 % ($p = 0.05$) and confirms the reliable differences between the experimental groups.

Discussion

Referring to the research of scientists [2, 8, 15, 16], we can state that the lack of neuromotor functionality in older preschool children with logopathology delays the development of speech, namely on the phonetic, lexical and grammatical levels. In modern science, education and upbringing of preschool children with special educational needs is a priority issue [17, 18]. But today, correctional programs and methods developed on the basis of the state's basic component of preschool education are morally anachronistic and require a modernized rethinking and corresponding renewal. Educators, speech therapists, and correctional pedagogues need to be offered new constructive developmental programs for children with speech pathology, where "speech readiness" for schooling would be a priority [14, 19]. This necessity is determined by certain statistical indicators both in Ukraine and other countries, which is indicated by the annual increase in the number of children with various psychophysical, as well as speech disorders [20–22]. The structure of speech disorders has a tendency to acquire a complex combined nature in the future and provoke both secondary and tertiary disorders in the child's mental development [19, 23, 24].

From a neurophysiological point of view, speech is a component of higher mental functions, carries out arbitrary mediation of mental processes, and unites and organizes them [2, 17, 18]. Experimental analysis of research materials makes it clear that there is a close relationship between kinesthetic and kinetic motor development and cognitive skills of children with speech disorders [15]. Scientists note that along with impaired oral and articulatory praxis, children have unformed general motility [25] and cognitive skills (auditory memory [2, 26], attention [27, 28], thinking activity [15, 29, 30], sensory-perceptual senses [25], verbal-spatial representation [31], implementation of executive function [32]).

Experimental studies allow us to claim that the development of oral and articulatory praxis contributes to the improvement of cognitive skills and self-regulation. The revealed unformed state of the neuromotor functionality in older preschoolers with logopathology provides for the introduction of modern educational and developmental methods, which would allow the formation of kinesthetic and kinetic oral (dynamic organization of facial and tongue facial muscles) and articulatory praxis (automation and introduction into the speech of all groups of sounds; work on the pronunciation of words with compound structure). This will contribute to increasing the level of neuromotor development of older preschool children and, in the future, their comfortable integration into the conditions of general education.

Conclusions

Analysis of the research results and statistical confirmation provides an opportunity for the following conclusions. A significant percentage of older preschool children with logopathology have an insufficiently formed state of neuromotor functionality. *Oral kinesthetic praxis* is mostly not formed in children with logopathology, especially with dysarthria: difficulties in transitioning from one oral posture to another and maintaining an oral posture (tongue or lip position). *Oral kinetic praxis* in preschoolers with speech disorders is underdeveloped: difficulties in dynamic switching from one oral posture to another and in maintaining them; rearrangement of a series of elements, their distortion or failure to complete the task; perseverative repetitions of the same element. *Articulatory kinesthetic praxis* is a weak point in the neuromotor functional development of children with logopathology: the pronunciation of all groups of sounds is impaired: whistling, hissing, sonorous, iotated sound combinations, all other sounds. The replacement, mixing, dis-

Table 3. Level of articulatory praxis formation

Speech development	Level			M ± SD
	High	Average	Low	
Normotypical development	95.2	4.8	0	20.7 ± 1.3
Dyslalia	0	70.7	29.3	9.10 ± 3.12
Stuttering	65.0	20.0	15.0	15.3 ± 5.5
Rhinolalia	0	35.7	64.3	6.8 ± 3.3
Dysarthria	0	54.5	45.5	5.3 ± 2.4
Children with logopathology	7.3	58.8	33.9	8.2 ± 4.3

tortion or absence of individual sounds are detected as well when they are pronounced in isolation. *Articulatory kinetic praxis* in children with logopathology indicates a distorted pronunciation of the sound-syllabic structure of the word: pauses, permutations, omissions, and addition of sounds and syllables.

Acknowledgement. The authors thank the pedagogical teams of preschool educational institutions and the parents of the studied children for their cooperation.

References

- Kokun O.M. *Psychophysiology*. Kyiv: Center for Educational Literature; 2006 (in Ukrainian).
- Henin S., Turk-Browne N.B., Friedman D., Liu A., Dugan P. et al. *Learning hierarchical sequence representations across human cortex and hippocampus*. *Sci. Adv.* 2021. 7(8). 1-12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33608265>.
- Luria A.R. *Language and Cognition*. N.Y.; 1982.
- Malkhazov O.R. *Biomechanical and psychophysiological constants in the control of motor activity. Problems of penitentiary theory and practice*. Kyiv: M.P. Lesya; 2002 (in Ukrainian).
- Chaban O.S. *Neuropsychology*. Ternopil: TDMU Ukrmedknyga; 2014 (in Ukrainian).
- Pakhomova N.G. *Neuropsycholinguistics*. Poltava: ASMI LLC; 2013 (in Ukrainian).
- Pylyayeva N.S. *The problem of studying praxis and its deviations in special literature. Pedagogy of Creative Personality Formation in Higher and Secondary Schools*. 2021. 77(2). 38-43 (in Ukrainian). Available from: http://pedagogy-journal.kpu.zp.ua/archive/2021/77/part_2/9.pdf.
- Bielova O. *Neuropsychological diagnosis of speech readiness for children's school education with logopathology. Modern aspects of modernization of science: status, problems, development trends. Materials of the 21st International Scientific and Practical Conference (Debrecen, Hungary) remotely*. 2022. 246-250. Available from: <http://perspectives.pp.ua/public/site/conferency/conf-21.pdf>.
- Konopliasta S.Y. *Rhinolalia from A to Z*. Kyiv: Knyha-plus; 2020 (in Ukrainian).
- Blinova H.Y. *An album for examining a child's speech*. Kyiv: Blahovist; 2001 (in Ukrainian).
- Maliarchuk A.Y. *Examination of children's speech*. Kyiv: Litera LTD; 2003 (in Ukrainian).
- Miles M.B., Huberman A.M. *Analiza danych jakościowych*. Białystok: Wyd. UB; 2000. Available from: <https://www.scribd.com/doc/36965015/Analiza-danych-jako%C5%9Bciowych>.
- Palka S. *Metodologia. Badania. Praktyka pedagogiczna*. Gdańsk: Gdańskie Wyd. Psychologiczne; 2006. Available from: <https://docer.pl/doc/nsse51x>.
- Yahela J. *Dictionary of terms and concepts of qualitative research in the field of education*. Częstochowa: Jan Długosz University; 2015 (in Ukrainian).
- Bielova O. *The state of development of components of speech readiness of older preschool children with speech disorders*. *Special Education*. 2021. 1(42). 137-189. Available from: <https://www.journals.vu.lt/special-education/article/view/25427>.
- Sobotovych Y.F. *Selected works on speech therapy*. Kyiv: Vydavnychii dim Dmytra Buraho; 2015 (in Ukrainian).
- Kulp M., Ciner E., Maguire M. et al. *Attention and Visual Motor Integration in Young Children with Uncorrected Hyperopia*. *Optometry and Vision Science*. 2017. 94 (10). 965-970. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28902771>.
- Endress A.D., Bonatti L.L. *Words, rules, and mechanisms of language acquisition*. *Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci.* 2016. 7(289). 19-35. Available from: <https://wires.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/wcs.1376>.
- Konopliasta S.Y., Bielova O.B. *Psychological and pedagogical dissonance regarding the integration in education of children with special educational needs*. *Innovative Pedagogy*. 2022. 43(2). 37-42 (in Ukrainian). Available from: http://www.innovpedagogy.od.ua/archives/2022/43/part_2/7.pdf.
- Cadoret G., Bigras N., Duval S., Lemay L., Tremblay T., Lemire J. *The mediating role of cognitive ability on the relationship between motor proficiency and early academic achievement in children*. *Human Movement Science*. 2018. 57. 149-157. Available from: <https://educacaoofisicaefcps.files.wordpress.com/2018/06/proeficiencia-motora-e-sucesso-academico-main-copy.pdf>.
- Cameron C.E., Cottone E.A., Murrah W.M., Grissmer D.W. *How are motor skills linked to children's school performance and academic achievement?* *Child Development Perspectives*. 2016. 10(2). 93-98. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/2016-11003-001>.
- Yakovenko A.O. *Formation of speech readiness of older preschoolers with logopathology for integrated learning*. *Cand. Diss.* Kyiv; 2018 (in Ukrainian). Available from: https://npu.edu.ua/images/file/vi-dil_aspirant/dicer/%D0%94_26.053.23/Yakovenko.pdf.
- Tyshchenko V.V. *Justification of the typology of the primary systemic underdevelopment of speech*. *Scientific Journal of the Khortytsia National Academy*. 2021. 4. 156-165 (in Ukrainian).
- Wang M.V., Lekhal R., Aarø L.E., Schjølberg S. *Co-occurring development of early childhood communication and motor skills: results from a population-based longitudinal study*. *Child: Care, Health and Development*. 2014. 40(1). 77-84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22970997>.
- Wilson P.H., Ruddock S., Smits-Engelsman B. et al. *Understanding performance deficits in developmental coordination disorder: a meta-analysis of recent research*. *Dev. Med. Child Neurol.* 2013. 55. 217-228. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04436.x.
- Fafrowicz M., Ceglarek A., Olszewska J. et al. *Dynamics of working memory process revealed by independent component analysis in an fMRI study*. *Sci. Rep.* 2023. 13. 2900. doi: 10.1038/s41598-023-29869-2.
- Verga L., Kotz S.A. *Spatial attention underpins social word learning in the right fronto-parietal network*. *NeuroImage*. 2019. 195. 165-173. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.03.071.
- Jurkat S., Gruber M., Kärntner J. *The effect of verbal priming of visual attention styles in 4- to 9-year-old children*. *Cognition*. 2021. 212. doi: 10.1016/j.cognition.2021.104681.
- O'Reilly C., Devitt A., Hayes N. *Critical thinking in the preschool classroom — a systematic literature review*. *Thinking Skills and Creativity*. 2022. 46. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871187122001134>.
- Maric M., Sakac M. *Metacognition in preschool children-indicators, developmental and socio-educational differences*. *Ceskoslovenska Psychologie*. 2020. 64(1). 1-17. doi: 10.2298/PSI161123007M.
- Odean R., Abad C., S.M. Pruden. *Individual differences in preschoolers' spatial thinking: comprehension of dimensional adjectives and their relation to children's performance on non-verbal spatial tasks*. *Spatial Thinking and Dimensional Adjectives*. 2021. 1-41. doi: 10.31234/osf.io/q367i.
- Friedman N.P., Robbins T.W. *The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function*. *Neuropsychopharmacology*. 2022. 47. 72-89 doi: 10.1038/s41386-021-01132-0.

Received 06.08.2023

Revised 15.08.2023

Accepted 24.08.2023 ■

Information about authors

Olena Bielova, PhD Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor at the Department of Speech Therapy and Special Techniques, Kamianets-Podilskyi Ivan Ohienko National University, Kamianets-Podilskyi, Ukraine; e-mail: alena.bielova77@gmail.com; phone: +380(67)1946119; Researcher ID: AAG-8468-2021; Scopus: 57217044658; <https://orcid.org/0000-0001-6162-4106>

Svitlana Konoplyasta, Doctor of Pedagogical Sciences, Professor at the Department of Speech-Language Pathology and Speech Psychology, National Pedagogical Dragomanov University, Kyiv, Ukraine; e-mail: s.yu.konoplyasta@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9233-7505>

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.

Белова О.Б.¹, Конопляста С.Ю.²

¹Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, м. Кам'янець-Подільський, Україна

²Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова, м. Київ, Україна

Функціональні можливості орально-артикуляційного праксису в дітей старшого дошкільного віку з логопатологією

Резюме. Актуальність. Мета дослідження: виявити сучасний стан нейромоторних функцій орально-артикуляційного праксису, що впливає на мовленнєву готовність до шкільного навчання, у дітей старшого дошкільного віку з логопатологією. **Матеріали та методи.** Методи дослідження спрямовані на вивчення кінестетичного та кінетичного орально-артикуляційного праксису. При діагностиці статичної артикуляційної моторики вивчається кінестетичний оральний праксис. Кінетичний праксис оцінюють при динамічному артикуляційному переключенні з одного руху на інший. Вивчення кінестетичного артикуляційного праксису відбувається під час діагностики звуковимови. Для оцінки результатів виконаного завдання всі звуки умовно поділяють на групи: свистячі, шиплячі, сонорні, йотовані звукосполучення та всі інші. Звуко-складову структуру слова досліджують при вивченні кінетичного артикуляційного праксису. **Результати.** Результати експериментального дослідження дають чітке уявлення про суттєві відмінності у сформованості нейромоторних функцій орально-артикуляційного праксису між групами дітей із логопатологією та

нормотиповим психофізичним розвитком. У дітей старшого дошкільного віку з порушеннями мовлення виявлено низькі здібності при виконанні завдань кінестетичного та кінетичного праксису: орального (проблемне перемикання органів артикуляційного апарату, тривалий пошук артикуляційної пози, неповна амплітуда рухів, відхилення від конфігурацій, наявність синкінезії, гіперкінезів) й артикуляційного (неправильна вимова усіх груп звуків, заміна, змішування, спотворення або відсутність окремих звуків при їх ізольованій вимові, спотворення звуко-складової будови слів). Під час занять діти пасивні, потребують постійної підтримки вчителя. **Висновок.** Виявлена несформованість нейромоторних функцій орально-артикуляційного праксису в дітей старшого дошкільного віку з порушеннями мовлення впливає на розвиток їх мовленнєвих навичок. Це призведе до ускладнень під час засвоєння ними навчального матеріалу в закладах загальної середньої освіти.

Ключові слова: діти старшого дошкільного віку; кінестетичний, кінетичний праксис; оральний праксис; артикуляційний праксис; логопатологія

Obesity among school-age children from Zakho (Kurdistan, Iraq) is linked to viewing screen media

Abstract. Background. Healthcare systems are very concerned about childhood obesity, which continues to be a barrier to medical innovation. Over the last three decades, the frequency of childhood overweight/obesity has increased significantly. Children spend a significant amount of time in front of electronic devices such as cell phones, games, computers, and television that is linked to a decreased physical activity and weight gain. The purpose of the study was to find the association between watching screen media and obesity in school-aged children from Zakho. **Materials and methods.** This is a cross-sectional, case-control, face-to-face survey study. All students aged 9–15 years from different schools were invited to complete the questionnaire. Well-trained medical students collected the anthropometric measurements of weight and height. **Results.** A total of 500 students between 9 and 15 years were interviewed. Approximately 72 % of them were males and 28 % were females. There was a significant association between a history of eating while watching screens and obesity ($P = 0.003$), as well as between the average number of hours spent daily using a computer and obesity ($P = 0.016$). **Conclusions.** In summary, this study supported the link between screen usage and childhood obesity in school-aged children. As a result, it is vital to create health promotion initiatives that emphasize a healthy 24-hour period, which includes a balanced amount of time spent engaging in physical activity, watching television, and sleeping.

Keywords: obesity; overweight; screen media; TV; exercise

Introduction

Childhood obesity continues to be a barrier to medical innovation, which affects healthcare systems greatly [1, 2]. It continues into school age and adolescence and causes adult obesity, typically with metabolic and non-metabolic risk factors linked to a variety of problems [2, 3].

The prevalence of childhood overweight and obesity has considerably grown during the previous three decades [4]. Between 1990 and 2010, it rose from 4.2 to 6.7 % [5]. Nowadays, between 16 and 31 % of children are obese, but the Middle East has the highest prevalence, up to 45 % in some areas [6, 7]. There are more than 379 million overweight or obese children and adolescents worldwide [8].

Similar to other rising nations, the Kurdistan region of Iraq is experiencing a major rise in health risk factors among its younger people. The incidence of obesity and overweight was 1.6 and 9.3 %, respectively, in the research sample of children in primary school in Erbil city, according to the findings of a study on the prevalence of childhood obesity [9].

Food intake in this region has changed to reflect Western society's lifestyles, which has been related to this health issue. Although some research indicated that the risk variables of race and family socioeconomic level had an erratic relationship with the disease's incidence, other research suggested that the disease's incidence was influenced by both environmental and genetic variables. Physical inactivity as children may lead to inaction as an adult. A lot of young people do not exercise because they spend too much time performing immobile activities like playing video games or watching television [7, 10, 11].

Children of school age spend a significant amount of time in front of electronic devices such as cellphones, games, computers, and television, it's linked to decreased physical activity and weight gain [12].

There is no information on the association between TV viewing and obesity in Zakho, despite a reported rise in the incidence of childhood obesity throughout the world and the role that TV viewing may play in these trends. As a result,

the study's goal is to determine if screen time and obesity are related to Zakho City's school-age population.

Materials and methods

Selection of subjects

Students from different institutions have been invited to fill out a questionnaire paper, the study started on 01/10/2022 to 01/04/2023. The sampling method was a face-to-face collection of data from around (500 students aged 9–15 years) in different schools in the Kurdistan Region, Iraq.

Research design

This is a case-control, cross-sectional face-to-face survey study, the obese students were cases, and the non-obese students were controls. Cases of obesity brought on by chronic disease or drug usage were not included.

Ethical aspects

Iraq's Kurdistan Region's University of Zakho's College of Medicine, ethics committee authorized the study proposal. Before collecting samples, parents of children were contacted for permission to participate in the study, and informed written agreements were obtained from all participants.

Study subjects

All students aged 9–15 years old from different schools were invited to complete the questionnaire to know the association between watching screens and obesity. Children who visited the school health clinic on an unplanned basis were enrolled for the research. Twenty children were assigned to the obese group (cases) each day of the research period, and 20 to the non-obese group (controls).

Data collection

A 20-item Kurdish questionnaire was used by three certified medical students to interview the subjects. Based on a review of the published literature, a questionnaire was used. The following details were gathered: population statistics, TV viewing, exercise, meals, and anthropometric measures.

Anthropometric measures

The weight and height anthropometric measurements were taken by competent medical students. Without shoes,

the subject's weight and height were measured to the closest "100 g" and "0.5 cm", respectively, while they were both in light clothing. The weighing scale was a Health O Meter Digital Scale (USA-made), which reads to the closest to 100 g. All of the pupils were weighed on the same scale. Every day, this scale was calibrated, and zero was guaranteed before any student's weight was recorded.

Definition of variation

For each research participant, the body mass index (BMI), which is equal to the product of weight in kilograms and height in square meters (kg/m^2), was computed.

According to the CDC BMI growth charts for both boys and girls, we define obesity as any value above the 95th percentile [13].

Data analysis

Analysis of the study's findings using the SPSS vs. 25 applications. Variational statistics included the calculation of averages and relative values. The significance of the difference (qualitative data) was evaluated using the chi-square test (2 test). Statistical significance in chi-square analysis is indicated by a P-value of 0.05 or less. The causes of obesity were found using logistic regression analysis.

Results

Interviews were conducted with 500 children, aged 9 to 15. Student population as a whole was 28 % more female than male (72 %).

Table 1 illustrates that approximately half of them were 11-year-olds (55.8 %), obesity was present in 48 % of 12-year-olds, 50 % of 13-year-olds, 54.1 % of 14-year-olds, and 46.8 % of 15-year-olds, as opposed to 43.2 and 38.9 % of pupils aged 9 and 10 years, respectively, with a $P = 0.001$, this difference was significant. Approximately 24.8 % of females and 75.2 % of males were obese ($P = 0.111$).

According to Table 2, there was no connection between obesity and the number of screens in a household. In comparison to children with only one screen at home, (49.03 %) of those who had three or more screens at home were obese ($P = 0.615$). Compared to children who viewed screens at other times, those who watched screens late at night had a higher likelihood of being fat ($P = 0.708$).

Table 1. BMI depending on the age and gender of the participants, n (%)

Variables	Categories	Body mass index		Total	P
		Obese	Non-obese		
Age	9 years	16 (43.2)	21 (56.8)	37 (100)	0.0001
	10 years	7 (38.9)	11 (61.1)	18 (100)	
	11 years	24 (55.8)	19 (42.2)	43 (100)	
	12 years	36 (48)	39 (52)	75 (100)	
	13 years	50 (50)	50 (50)	100 (100)	
	14 years	80 (54.1)	68 (45.1)	148 (100)	
	15 years	37 (46.8)	42 (53.2)	79 (100)	
Gender	Male	188 (75.2)	172 (68.8)	360 (100)	0.111
	Female	62 (24.8)	78 (31.2)	140 (100)	

Obesity and a history of eating while using a screen were significantly correlated ($P = 0.003$). In comparison to children who watched the television alone (43.8 %), with their parents (50.8 %), or with friends (50 %), those who watched the screen with their siblings had a greater risk of obesity (56.6 %). This difference, meanwhile, was not statistically significant ($P = 0.247$).

The average daily time spent using a computer and obesity were significantly associated ($P = 0.016$). 35.4 % of the individuals watched the screen for more than three hours. However, compared to 30.2 % of pupils who viewed the screen for less than three hours, 56.9 % of children who watched the screen for more than three hours were obese ($P = 0.016$). Most individuals (62.4 %) had three or more screens in their homes, and 49.1 % were obese.

According to Table 3, more children who ate more than three meals per day (70.1 %) reported being obese than those who ate two or three meals per day (38.8 %) or less (49.1 %), respectively. This distinction was important ($P = 0.0001$). Additionally, there was a strong correlation ($P = 0.01$) between the quantity of snacks consumed and childhood obesity.

As shown in Table 4 ($P = 0.0001$), there were significant correlations between obesity and the frequency of exercise, whether done at home, at school, or outside.

Discussion

Children now spend far more time using electronic devices than they did in the past due to the rapid advancements in technology [14]. The results of the current study support previous findings that early television viewing is linked to higher BMI.

According to Poulton and Hancox [15], these correlations were more pronounced and consistently significant in girls. In contrast, the current study found no difference in gender. The latest study also discovered that older children were more likely to be obese. Others have reported findings that are similar to ours [13, 16].

Numerous studies may only be focusing on the connection between a particular type of screen time and childhood overweight/obesity, which makes it unlikely that they will reveal the impact of screen time in general on overweight/obesity [17–19]. Instead of asking about the various screen media separately in our study, we opted to utilize a total screen time variable. In contrast to research that just includes the usage of television or video games and leaves out more recent forms of electronic media, such as the Internet, our justification was that a combined variable could offer more pertinent information. The majority of children in our research watch more than three hours of screen time each day, which is more than the two hours recommended

Table 2. The association between BMI and other TV and computer factors

Variables	Categories	Body mass index, n (%)		Total	P
		Obese	Non-obese		
Number of screens at home	One	8 (44.4)	10 (55.6)	18	0.615
	Two	5 (38.5)	8 (61.5)	13	
	Three	84 (53.5)	73 (46.5)	157	
	> three	153 (49.1)	159 (50.9)	312	
The usual time of watching screens during the week	After school	44 (53)	39 (47)	83	0.708
	Between noon and afternoon	15 (42.8)	20 (57.2)	35	
	Between the afternoon and the Maghreb	40 (47.05)	45 (52.95)	85	
	Between Maghreb and Isha	79 (53.4)	69 (46.6)	148	
	At night	72 (48.3)	77 (51.7)	149	
History of eating while watching a screen	Never	44 (33.67)	76 (66.33)	120	0.003
	Sometimes	118 (52.7)	106 (47.3)	224	
	Often	88 (56.4)	68 (43.6)	156	
With whom children watch screen	Alone	64 (43.8)	82 (56.2)	146	0.247
	Parents	117 (50.8)	113 (49.2)	230	
	Brothers and sisters	60 (56.6)	46 (43.4)	106	
	Friends	9 (50)	9 (50)	18	
Average daily time of using a computer (hours)	Zero	0 (0)	2 (100)	2	0.016
	One	13 (29.5)	31 (70.5)	44	
	Two	60 (51.7)	56 (48.3)	116	
	Three	78 (48.4)	83 (51.6)	161	
	More than three	99 (65.9)	78 (44.1)	177	

Table 3. The association between dietary frequency and participant's BMI

Variables	Frequency	Body mass index, n (%)		Total	P
		Obese	Non-obese		
Number of meals/day	One	0 (0)	2 (100)	2	0.0001
	Two	38 (38.8)	60 (61.2)	98	
	Three	163 (49.1)	169 (50.9)	332	
	> three	49 (70.1)	19 (29.9)	68	
Number of snacks/day	One	25 (46.3)	29 (53.7)	54	0.01
	Two	57 (41.3)	81 (58.7)	138	
	Three	62 (47.7)	68 (52.3)	130	
	> three	106 (59.6)	72 (40.4)	178	

Table 4. BMI of participants depending on daily activity

Daily exercise	Body mass index		Total	P
	Obese	Non-obese		
Never	102	53	155	0.0001
Once	127	145	272	
Twice	16	36	52	
Three times	1	8	9	
> three times	4	8	12	

by the American Academy of Pediatrics and is comparable to quantities found in previous studies [20–22].

High screen time lowers lipoprotein lipase activity, which in turn causes skeletal muscles to absorb less plasma triglycerides, lower HDL levels, and a postprandial rise in blood lipids, all of which contribute to fat deposition in arteries or adipose tissue [23].

The current study's findings suggest that overweight and obese individuals watch more television at night, which is consistent with the findings of numerous earlier research [24, 25].

Bin Zaal et al. found no significant relationship between obesity and eating meals in front of the TV because the fat content of the foods was more important than the quantity of food consumed while watching TV [26]. However, contrary to other studies, our research revealed a substantial link between obesity and eating in front of the TV [14, 27–29].

Children shouldn't use a computer device while eating, according to recommendations. According to the results of this study, the majority of children were exposed to screens while eating. This essential element has the potential to cause obesity and eating disorders. Digital distraction during meals hurts our eating patterns and encourages overeating. Additionally, studies show that children who use electronics at meals eat more junk food. During a week-long study, 85.3 % of participants used a smartphone at least once while eating, according to Yong et al. On average, one in three meals involved smartphone use [30–33].

Additionally, more screen time results in more food consumption. Previous research found that watching television boosts children's and teenagers' motivated reactions to eating and snacking behavior [34, 35]; this is also accurate when using a computer and playing video

games [36–39]. More importantly, several food-related TV commercials encourage the consumption of fast food and junk food, which raises the risk of obesity [40–42]. As a result, there are many different contributing factors to the link between obesity and screen use.

Walking to school and engaging in physical activity during class time boosted energy expenditure, because of this, our study discovered a high association between physical exercise and a decline in overweight and obesity. This is consistent with earlier research. However, some research did not discover a substantial link between obesity and physical exercise [43, 44].

Conclusions

In summary, this study supported the link between screen usage and school-aged obese children. As a result, it is vital to create health promotion initiatives that emphasize a healthy 24-hour period, which includes a balanced amount of time spent engaging in exercise, watching television, and sleeping.

The study's cross-sectional design and use of self- and proxy estimates of screen time involvement are limitations that preclude us from inferring causal relationships from the findings. Self-report may be the most practical way to evaluate recreational screen time in population surveys, but it's vital to understand that this screen time measurement might be affected by social desirability bias and recollection bias, which may result in some misclassification.

References

1. Jha S., Mehendale A.M. Increased incidence of obesity in children and adolescents post-COVID-19 pandemic: a review article. *Cureus*. 2022. 14(9).

2. Choi M.J., Yu J., Choi J. Maternal pre-pregnancy obesity and gestational diabetes mellitus increase the risk of childhood obesity. *Children*. 2022. 9(7). 928.
3. Cabiati M., Fontanini M., Giacomarra M., Politano G., Randazzo E. et al. Screening and identification of putative long non-coding RNA in childhood obesity: evaluation of their transcriptional levels. *Biomedicines*. 2022. 10(3). 529.
4. Zhang S., Dang Y. Roles of gut microbiota and metabolites in overweight and obesity of children. *Frontiers in Endocrinology*. 2022. 13. 994930.
5. Kaşlı O., Buluş A.D., Koçak M., Isin U.U. Assessment of Risk Factors for Obesity in Children Aged 6–17 Years Where Obesity Reaches Peak. 2023. 17(3). 219–226.
6. Atrushi A.M., Armishty F.S., Saleh S.A., Abdulrahman M.S. The Association Between Iron Deficiency Anemia and Obesity in Children. *J. Contemp. Med. Sci*. 2022. 8(4). 220–3.
7. Al-Delaimy A.K., Al-Taha M.A., Al-Samarraie M.A.M. Prevalence and Predicting Risk Factors of Overweight and Obesity among Primary School Pupils in Ramadi, Iraq. *Malaysian Journal of Public Health Medicine*. 2020. 20(3). 20–6.
8. Szczerbinski L., Wojciechowska G., Olichwier A., Taylor M.A., Puchta U. et al. Untargeted metabolomics analysis of the serum metabolic signature of childhood obesity. *Nutrients*. 2022. 14(1). 214.
9. Sulaiman S.J., AlAni M.H. Prevalence of obesity and physical activity among primary school children in Erbil City/Iraq. *Mosul Journal of Nursing*. 2020. 8(1). 6–17.
10. Guzmán V., Lissner L., Arvidsson L., Hebestreit A., Solea A. et al. Associations of sleep duration and screen time with incidence of overweight in European children: the IDEFICS/I.Family cohort. *Obesity Facts*. 2022. 15(1). 55–61.
11. Tsoi M.F., Li H.L., Feng Q., Cheung C.L., Cheung T.T., Cheung B.M. Prevalence of childhood obesity in the United States in 1999–2018: a 20-year analysis. *Obesity Facts*. 2022. 15(4). 560–9.
12. Pulkki-Råback L., Barnes J.D., Elovainio M., Hakulinen C., Sourander A. et al. Parental psychological problems were associated with higher screen time and the use of mature-rated media in children. *Acta Paediatrica*. 2022. 111(4). 825–33.
13. Grummer-Strawn L.M., Reinold C., Krebs N.F.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0–59 months in the United States. *MMWR Recomm. Rep*. 2010 Sep 10. 59(RR-9). 1–15.
14. Rocka A., Jasielska F., Madras D., Krawiec P., Pac-Kożuchowska E. The impact of digital screen time on dietary habits and physical activity in children and adolescents. *Nutrients*. 2022. 14(14). 2985.
15. Hancox R.J., Poulton R. Watching television is associated with childhood obesity: but is it clinically important? *International Journal of Obesity*. 2006. 30(1). 171–5.
16. Hadders-Algra M. Interactive media use and early childhood development. *Jornal de Pediatria*. 2020. 96. 273–5.
17. Ajie W.N., Chapman-Novakofski K.M. Impact of computer-mediated, obesity-related nutrition education interventions for adolescents: a systematic review. *Journal of Adolescent Health*. 2014. 54(6). 631–45.
18. Guy S., Ratzki-Leewing A., Gwadry-Sridhar F. Moving beyond the stigma: systematic review of video games and their potential to combat obesity. *International Journal of Hypertension*. 2011. 2011.
19. Zhang G., Wu L., Zhou L., Lu W., Mao C. Television watching and risk of childhood obesity: a meta-analysis. *The European Journal of Public Health*. 2016. 26(1). 13–8.
20. Lowry R., Lee S.M., Fulton J.E., Kann L. Healthy people 2010 objectives for physical activity, physical education, and television viewing among adolescents: National trends from the Youth Risk Behavior Surveillance System, 1999–2007. *Journal of Physical Activity and Health*. 2009. 6(s1). S36–45.
21. Aros L.J.L., Germano-Soares A.H., Silva C.R. de M., da Silva A.O., Tassitano R.M. Trends in television and computer/videogame use and total screen time in high school students from Caruaru city, Pernambuco, Brazil: a repeated panel study between 2007 and 2012. *Motriz: Revista de Educação Física*. 2018. 23.
22. Silva K.S., da Silva Lopes A., Dumith S.C., Garcia L.M.T., Bezerra J., Nahas M.V. Changes in television viewing and computers/videogames use among high school students in Southern Brazil between 2001 and 2011. *International Journal of Public Health*. 2014. 59. 77–86.
23. Haghjoo P., Siri G., Soleimani E., Farhangi M.A., Alesaeidi S. Screen time increases overweight and obesity risk among adolescents: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Primary Care*. 2022. 23(1). 1–24.
24. Kelishadi R., Hashemi Pour M., Sarraf-Zadegan N., Sadry G.H., Ansari R. et al. Obesity and associated modifiable environmental factors in Iranian adolescents: Isfahan Healthy Heart Program — heart health promotion from childhood. *Pediatrics International*. 2003. 45(4). 435–42.
25. Crespo C.J., Smit E., Troiano R.P., Bartlett S.J., Macera C.A., Andersen R.E. Television watching, energy intake, and obesity in US children: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2001. 155(3). 360–5.
26. Bin Zaal A., Musaiger A., D'Souza R. Hábitos dietéticos asociados con la obesidad en los adolescentes de Dubai, Emiratos Árabes Unidos. *Nutrición Hospitalaria*. 2009. 24(4). 437–44.
27. Kristo A.S., Çinar N., Kucuknil S.L., Sikilidis A.K. Technological devices and their effect on preschool children's eating habits in communities of mixed socioeconomic status in Istanbul; a pilot cross-sectional study. *Behavioral Sciences*. 2021. 11(11). 157.
28. Pérez-Farinós N., Villar-Villalba C., López Sobaler A.M., Dal Re Saavedra M.Á., Aparicio A. et al. The relationship between hours of sleep, screen time and frequency of food and drink consumption in Spain in the 2011 and 2013 ALADINO: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2017. 17(1). 1–12.
29. Kelishadi R., Mozafarian N., Qorbani M., Maracy M.R., Motlagh M.E. et al. Association between screen time and snack consumption in children and adolescents: the CASPIAN-IV study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2017. 30(2). 211–9.
30. Hill D., Ameenuddin N., Reid Chassiakos Y.L., Cross C., Hutchinson J. et al. Media and young minds. *Pediatrics*. 2016. 138(5).
31. La Marra M., Caviglia G., Perrella R. Using smartphones when eating increases caloric intake in young people: an overview of the literature. *Frontiers in Psychology*. 2020. 11. 587886.
32. Jusienė R., Urbonas V., Laurinaitytė I., Rakickienė L., Breidokienė R. et al. Screen use during meals among young children: exploration of associated variables. *Medicina*. 2019 Oct 14. 55(10). 688.
33. Yong J.Y., Tong E.M., Liu J.C. Meal-time smartphone use in an obesogenic environment: two longitudinal observational studies. *JMIR mHealth and uHealth*. 2021 May 6. 9(5). e22929.
34. Domoff S.E., Sutherland E., Yokum S., Gearhardt A.N. The association of adolescents' television viewing with body mass index percentile, food addiction, and addictive phone use. *Appetite*. 2021 Feb 1. 157. 104990.
35. Mariona P., Roy A. Survey on lifestyle and food habits of patients with PCOS and obesity. *Journal of Complementary Medicine Research*. 2021 Mar 14. 11(5). 93.

36. Goldfield G.S., Kenny G.P., Hadjiyannakis S., Phillips P., Al-berga A.S. et al. Video game playing is independently associated with blood pressure and lipids in overweight and obese adolescents. *PLoS One*. 2011 Nov 1. 6(11). e26643.
37. Chaput J.P., Tremblay A., Pereira B., Boirie Y., Duclos M., Thivel D. Food intake response to exercise and active video gaming in adolescents: effect of weight status. *British Journal of Nutrition*. 2016 Feb. 115(3). 547-53.
38. Shi L., Mao Y. Excessive recreational computer use and food consumption behaviour among adolescents. *Italian Journal of Pediatrics*. 2010 Dec. 36(1). 1-4.
39. Fulton J.E., Wang X., Yore M.M., Carlson S.A., Galuska D.A., Caspersen C.J. Television viewing, computer use, and BMI among US children and adolescents. *Journal of Physical Activity and Health*. 2009 Jan 1. 6(s1). S28-35.
40. Gilbert-Diamond D., Emond J.A., Lansigan R.K., Rapuano K.M., Kelley W.M. et al. Television food advertisement exposure and FTO rs9939609 genotype in relation to excess consumption in children. *International Journal of Obesity*. 2017 Jan. 41(1). 23-9.
41. Leman M.A., Claramita M., Rahayu G.R. Predicting factors on modeling health behavior: a systematic review. *American Journal of Health Behavior*. 2021 Mar 1. 45(2). 268-78.
42. Kar S., Khandelwal B. Fast foods and physical inactivity are risk factors for obesity and hypertension among adolescent school children in east district of Sikkim, India. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*. 2015 Jul. 6(2). 356.
43. Souza C.D., Silva R.D., Assis A.M., Fiaccone R.L., Pinto E.D., Moraes L.T. Association between physical inactivity and overweight among adolescents in Salvador, Bahia-Brazil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2010. 13. 468-75.
44. Talat M.A., El Shahat E. Prevalence of overweight and obesity among preparatory school adolescents in Urban Sharkia Governorate, Egypt. *Egyptian Pediatric Association Gazette*. 2016 Mar 1. 64(1). 20-5.

Received 23.06.2023

Revised 11.09.2023

Accepted 19.09.2023 ■

Information about authors

Farhad Shaker Armishty, Department of Clinical Sciences, College of Medicine, University of Zakho, Kurdistan Region, Iraq
 Ronahi Younis Ibrahim, Department of Biomedical Sciences, College of Medicine, University of Zakho, Kurdistan Region, Iraq
 Adam J. Adam, Department of Clinical Sciences, College of Medicine, University of Zakho, Kurdistan Region, Iraq
 Racheen S. Haji, Department of Biomedical Sciences, College of Medicine, University of Zakho, Kurdistan Region, Iraq
 Zeen Khalil Ghazi, Department of Biomedical Sciences, College of Medicine, University of Zakho, Kurdistan Region, Iraq
 Parwar I. Tahir, Department of Biomedical Sciences, College of Medicine, University of Zakho, Kurdistan Region, Iraq

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.

Farhad Shaker Armishty, Ronahi Younis Ibrahim, Adam J. Adam, Racheen S. Haji, Zeen Khalil Ghazi, Parwar I. Tahir
 College of Medicine, University of Zakho, Kurdistan Region, Iraq

Ожиріння серед дітей шкільного віку з міста Заху (Курдистан, Ірак) пов'язане з переглядом мультимедіа

Резюме. Актуальність. Системи охорони здоров'я дуже стурбовані дитячим ожирінням, що продовжує залишатися перешкодою для медичних інновацій. За останні три десятиліття частота надмірної ваги/ожиріння в дітей значно зросла. Діти проводять значну кількість часу перед електронними пристроями, такими як мобільні телефони, ігрові приставки, комп'ютери та телевізор, що пов'язано зі зниженням фізичної активності та збільшенням ваги. **Мета дослідження:** виявити зв'язок між переглядом медіа на екрані та ожирінням у дітей шкільного віку з міста Заху. **Матеріали та методи.** Це було перехресне опитування методом «випадок — контроль». Усім учням віком 9–15 років із різних шкіл було запропоновано заповнити анкету. Добре підготовлені студенти-медики проводили антропометричні вимірювання ваги та зросту.

Результати. Усього опитано 500 учнів віком від 9 до 15 років, серед них було приблизно 72 % хлопчиків і 28 % дівчаток. Виявлено вірогідний зв'язок між споживанням їжі під час перегляду медіа та ожирінням ($P = 0,003$), а також між середньою кількістю годин, проведених щодня за комп'ютером, і ожирінням ($P = 0,016$). **Висновки.** Таким чином, це дослідження підтвердило кореляцію між використанням екрану та ожирінням у дітей шкільного віку. У зв'язку з цим важливо створювати ініціативи зі зміцнення здоров'я, які підкреслюють здоровий 24-годинний період, що включає збалансовану кількість часу, витраченого на фізичну активність, перегляд телевізора та сон.

Ключові слова: ожиріння; надмірна вага; екранні носії; телевізор; фізичні вправи



Особливості перебігу пієлонефриту у дівчат-підлітків на тлі анемічного синдрому

Резюме. *Актуальність.* Анемічний синдром комплексного генезу при інфекціях сечовивідних шляхів зустрічається порівняно часто, особливо якщо йдеться про недотримання дієти, супутні порушення оваріально-менструального циклу, патологію травного тракту, рекурентні інфекції верхніх дихальних шляхів. Однак точних епідеміологічних даних щодо цієї поєднаної патології в літературі на сьогодні недостатньо. **Мета дослідження:** встановити особливості перебігу пієлонефриту у дітей на тлі анемічного синдрому. **Матеріали та методи.** Проаналізовано медичні карти стаціонарного хворого 200 дітей у віці від 0 до 17 років, хворих на гострий неускладнений пієлонефрит, ускладнені та рецидивуючі інфекції сечових шляхів, за 2012–2017 рр. На другому етапі комплексно обстежено 85 дівчат віком від 11 до 17 років, які проходили стаціонарне лікування з 2018 р. по березень 2023 р. Всі пацієнтки, відповідно до протоколу, пройшли обстеження у дитячого гастроентеролога, гінеколога та/або уролога. Оцінювали вміст феритину імунохімічним методом з електрохемілюмінісентною детекцією ECLIA, рівень заліза та загальну залізов'язувальну здатність сироватки крові. **Результати.** Анемічний синдром зустрічається у 58,8 % пацієнток з інфекціями сечовивідних шляхів. Серед причин виокремлено порушення оваріально-менструального циклу за типом аномальних маткових кровотеч (50,0 %), наявність хронічної гастроінтестинальної патології, зокрема синдром мальабсорбції невстановленого генезу (25,0 %), рекурентні бронхолегеневі захворювання (15,0 %), незбалансоване харчування (10,0 %). До особливостей перебігу інфекцій сечових шляхів у дітей на тлі дефіциту заліза слід віднести загальну слабкість (55,0 % при гострому неускладненому пієлонефриті та 40,0 % при ускладнених інфекціях сечових шляхів, $p < 0,05$), запаморочення (35,0 % при гострому неускладненому пієлонефриті та 15,0 % при рецидивуючих інфекціях сечових шляхів, $\chi^2 = 48,6532$, $p < 0,05$) та блідість шкірних покривів (25,0 % при ускладнених інфекціях сечових шляхів та 10 % при рекурентних інфекціях сечових шляхів, $\chi^2 = 0,7168$, $p > 0,05$). Рівень феритину був найвищим у пацієнток з ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів (18,2 мкг/мл). У хворих з рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів цей показник був низьким і становив 5,0 мкг/мл. **Висновки.** Ретроспективний аналіз медичної документації засвідчив наявність дефіцитної анемії у 30,0 % обстежених із запальними захворюваннями нирок. Ознаки анемічного синдрому встановлено у 58,8 % дівчат підліткового віку з інфекціями сечовивідних шляхів.

Ключові слова: дівчата; пієлонефрит; анемія; клініка; діагностика

Вступ

Інфекції сечовивідних шляхів, зокрема пієлонефрит, у дітей становлять актуальну проблему в Україні та всьому світі через поширеність — 7,3–29 випадків на 1000 дитячого населення, а також можливість ускладненого або рецидивного перебігу — 86,0 % випадків [1–3]. Аналізуючи літературні дані за останні 5 років, ми дійшли висновку, що хронічна хвороба нирок, а

саме окремі нозології, які ховаються під цим терміном (включно з рекурентними або ускладненими інфекціями сечових шляхів), супроводжуються анемічним синдромом приблизно у 20–30 % випадків [4–7]. Субклінічне порушення функції верхніх відділів сечовивідних шляхів, що супроводжується залізодефіцитом, зустрічається не тільки в дітей, але й у немовлят, що на молекулярному рівні має також зв'язок з оксидатив-

ним стресом і незрілістю тканини нирок [8–11]. Це дає підґрунтя для пролонгованого періоду одужання навіть за умов адекватної терапії [12–15]. Водночас наявних сьогодні епідеміологічних і статистичних даних вочевидь замало для остаточних висновків. Особливо якщо йдеться про порушення оваріально-менструального циклу у дівчат-підлітків віком від 11 років або про наявність супутнього синдрому мальабсорбції, недотримання дієти й інші особливості клінічного перебігу. Це зумовлює необхідність подальшого динамічного спостереження за дітьми зі згаданою коморбідною патологією з метою діагностики й терапевтичної корекції виявлених порушень надалі.

Мета роботи: встановити особливості перебігу інфекцій сечовивідних шляхів у дітей в поєднанні з дефіцитною анемією.

Матеріали та методи

Проаналізовано медичні карти 200 дітей у віці від 0 до 17 років, хворих на гострий неускладнений пієлонефрит і рекурентні, ускладнені інфекції сечових шляхів, які лікувалися в нефрологічному відділенні КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня ІФ ОР» протягом 2012–2017 років, для визначення факторів ризику розвитку порушень обміну заліза у дітей із запальними ураженнями нирок, а також для встановлення особливостей перебігу поєднаної хвороби. На другому етапі нашої роботи комплексно обстежено 85 дівчат віком від 11 до 17 років, які проходили стаціонарне лікування за період з 2018 по березень 2023 року. Діагноз основного захворювання нами верифікований відповідно до нової редакції гайдлайну Європейської асоціації урологів (EAU) щодо перебігу, діагностики та лікування інфекцій сечової системи у дітей (оновлена версія вийшла 2023 року) [16]. Згідно з цією класифікацією, до неускладненого перебігу інфекцій верхніх сечових шляхів (зокрема, пієлонефриту) відносять ті захворювання, що перебігають без видимих анатомо-функціональних аномалій розвитку сечовивідних шляхів або ж за відсутності супутньої/фонової патології; до ускладненого перебігу — усі недуги, які виникають на тлі відповідних анатомічних чи функціональних аномалій сечовивідних шляхів, при встановленні сечового катетера, за умови супутнього/фонового захворювання. Рецидиви неускладнених та/або ускладнених інфекцій сечових шляхів трактують як такі, що виникають з частотою принаймні три епізоди на рік або ж два епізоди інфекцій сечових шляхів за останні шість місяців [16].

Критерії включення у дослідження передбачали згоду на участь від батьків дитини та/або самої пацієнтки, яка досягла на момент спостереження віку 15 років. До критеріїв виключення належали: чоловіча стать, відмова дитини та/або батьків від участі у дослідженні, наявність генетичних або метаболічних захворювань нирок, наявність інфекцій нижніх відділів сечової системи (цистит, уретрит), запальні захворювання геніталій. Також дівчатам рекомендовані консультації гінеколога, уролога й гастроентеролога. Діагноз залізодефіцитної анемії та власне дефіциту заліза ми ви-

значали у пацієнток від 11 років, на підставі Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) допомоги «Залізодефіцитна анемія» (Наказ МОЗ України № 709 від 02.11.2015), а також рекомендацій ВООЗ. Згідно з ВООЗ, критеріями залізодефіцитної анемії слід вважати: зниження рівня сироваткового заліза нижче за 12 мкмоль/л, підвищення загальної залізовв'язувальної здатності сироватки крові понад 69 мкмоль/л, насичення трансферину заліза нижче від 17 %. Нижньою межею гемоглобіну для дітей віком до 6 років вважають значення близько 110 г/л, а у старших дітей — 120 г/л. Рівень феритину сироватки крові у нормі становив 10–12 мкг/л. Окремі показники обміну заліза визначали на гематологічному аналізаторі Micros Cobas фірми Roche або методом розрахунку: кількість еритроцитів, кольоровий показник, еритроцитарні індекси: середній обсяг еритроциту (MCV), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH), відносна ширина розподілу еритроцитів за об'ємом. Вміст феритину оцінювали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією ECLIA (тест-система Cobas 6000; Roche Diagnostics, Швейцарія). Рівень заліза, рівень насичення трансферину, загальну залізовв'язувальну здатність крові оцінювали за допомогою тест-системи «Біо-Ла-Тест» фірми «Лахема». Обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою пакета програм Statistica for Windows версії 10.0 (Stat Soft inc., США). У процесі наукового дослідження було взято інформовану згоду у матері та дитини (віком від 15 років) на участь у дослідженні.

Результати

Аналіз статистичних звітів нефрологічного відділення КНП «ІФОДКЛ ІФ ОР» за 2012–2017 роки щодо структури окремих мікробно-запальних захворювань нирок у дітей наведено на рис. 1.

Аналіз статистичних звітів за вказаний вище період показав, що у структурі захворюваності на інфекції сечовивідних шляхів найчастіше зустрічалися: ускладнені та рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів (60,0 і 40,0 % відповідно, $\chi^2 = 2,6786$, $p > 0,05$). Порівняно рідше у структурі інфекцій сечових шляхів відзначали гострий неускладнений пієлонефрит (у 30,0 % випадків). Згідно з проаналізованою нами медичною докумен-

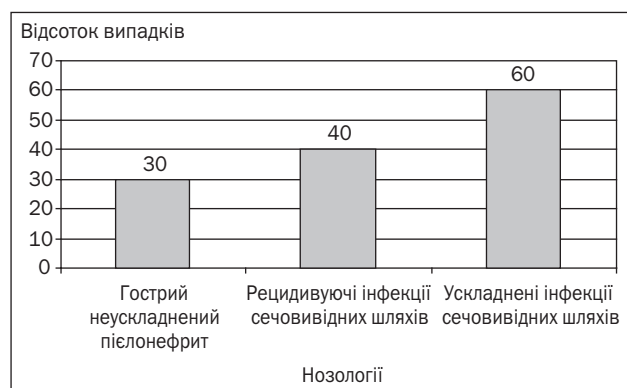


Рисунок 1. Структура окремих мікробно-запальних захворювань у дітей за даними аналізу статистичних звітів за 2012–2017 роки, $n = 200$

тацією, пацієнти за статтю розподілялися наступним чином: 60,0 % становили дівчата, 40,0 % — хлопчики. Діагноз дефіцитної анемії було верифіковано у 30,0 % випадків, відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) допомоги «Залізодефіцитна анемія» (Наказ МОЗ України № 709 від 02.11.2015). При цьому в 15,0 % випадків мав місце прелатентний, у 10,0 % — латентний дефіцит заліза, у 5,0 % виявлено власне залізодефіцитну анемію, переважно легкого та середньотяжкого ступенів. Результати дослідження показують, що тривалість захворювання на момент надходження до стаціонару становила $6,5 \pm 0,1$ місяця у разі рецидивуючих і ускладнених інфекцій сечових шляхів та $2,5 \pm 0,2$ місяця у разі гострого пієлонефриту. Зріз анамнестичних даних вказав на провідну роль перенесених гострих респіраторних вірусних захворювань (ГРВІ) протягом 2,5–3 тижнів до появи перших симптомів гострої інфекції сечовивідних шляхів (75,0 % випадків). В анамнезі у дітей з інфекціями сечовидільних шляхів найчастіше відзначалися: вади розвитку нирки та сечоводів (70,0 %), уропатія, обумовлена міхурово-сечовидним рефлюксом (60,0 %), мікронефролітиаз (5,0 %). У 35,0 % дітей окрім інфекцій сечовидільних шляхів, за даними історії хвороби, зустрічалася ерозивна форма рефлюксної хвороби, а у 7,5 % випадків — виразкова хвороба дванадцятипалої кишки.

В обстежених нами дівчаток підліткового віку частіше спостерігався гострий неускладнений пієлонефрит — у 35 (46,7 %) випадках. Рецидивуючі й ускладнені інфекції сечових шляхів зустрічалися з однаковою частотою — у 25 (33,3 %) випадках.

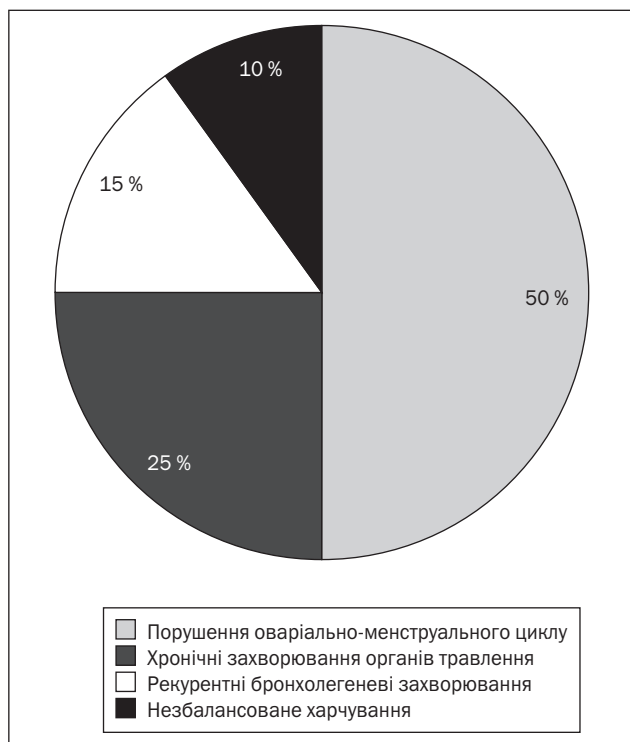


Рисунок 2. Чинники ризику розвитку анемічного синдрому у дівчаток-підлітків з інфекціями сечових шляхів, $n = 50$

Відповідно до показників гемограми дівчаток розподілено на дві групи: у 58,8 % дітей виявлено клінічні ознаки анемічного синдрому, а в 41,2 % дівчат супутнього анемічного синдрому не виявлено.

Чинники розвитку анемії в обстежених нами дівчаток підліткового віку з інфекціями сечовивідних шляхів подано на рис. 2.

Як бачимо з наведених на рис. 2 даних, серед причин розвитку анемічного синдрому у дівчаток підліткового віку, які перебували під нашим спостереженням, виокремлено: порушення оваріально-менструального циклу за типом аномальних маткових кровотеч (50,0 %), наявність хронічної гастроінтестинальної патології. У цьому випадку йшлося, зокрема, про синдром мальабсорбції невідомого генезу (25,0 %), рекурентні бронхолегеневі захворювання (15,0 %), незбалансоване харчування (10,0 %). У дівчаток, які перебували під нашим спостереженням і не мали ознак анемічного синдрому, рекурентні інфекції верхніх дихальних шляхів відмічалися у 25,0 % випадків, порушення оваріально-менструального циклу за типом аномальних маткових кровотеч — у 15,0 % хворих, нутритивні розлади — у 15,0 %, хвороби органів травлення, зокрема синдром мальабсорбції, — у 25,0 % пацієнток. Ускладнений перебіг інфекцій сечових шляхів мав місце частіше на фоні міхурово-сечовидного рефлюксу та малих аномалій розвитку сполучної тканини, включно з неповним подвоєнням чашково-мискового комплексу.

Клінічні особливості у дівчат з інфекціями сечовивідних шляхів на тлі анемічного синдрому наведені на рис. 3.

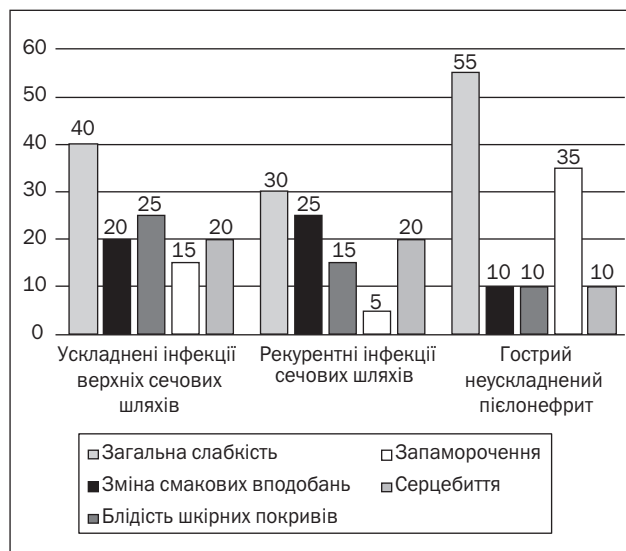


Рисунок 3. Особливості перебігу інфекцій сечовивідних шляхів у дітей на фоні порушень обміну заліза, $n = 50$

Примітки: вірогідність різниці між симптомами у дітей з ускладненими інфекціями сечових шляхів та гострим неускладненим пієлонефритом, $p < 0,05$; вірогідність різниці між симптомами у дітей із рекурентними інфекціями сечових шляхів та гострим неускладненим пієлонефритом, $p < 0,05$.

З наведених на рис. 3 даних випливає, що найчастішими симптомами інфекцій сечової системи у дівчаток-підлітків на тлі анемічного синдрому були: загальна слабкість (55,0 % при гострому неускладненому пієлонефриті та 40,0 % при ускладнених інфекціях верхніх сечових шляхів, $p < 0,05$), запаморочення (35,0 % при гострому неускладненому пієлонефриті та 15,0 % при ускладнених інфекціях верхніх сечових шляхів, $\chi^2 = 48,6532$, $p < 0,05$), блідість шкірних покривів (25,0 % при ускладнених інфекціях сечових шляхів та 10,0 % при рекурентних інфекціях сечових шляхів, $\chi^2 = 0,7168$, $p > 0,05$).

При огляді підлітків із гострим неускладненим пієлонефритом і рекурентними інфекціями верхніх сечових шляхів також звертали увагу на наявність певних ознак, як-от: біль у м'язах ніг (25,0 % випадків) та ознаки нейрогенного сечового міхура (45,0 % випадків), ламкість волосся (15,0 % випадків), посилена пітливість (5,0 % випадків), носові кровотечі (1,5 % випадків), проте жодна з цих ознак не була статистично вірогідною.

Рівень феритину сироватки крові ми визначали у 50 дівчат підліткового віку з інфекціями сечової системи, що подано на рис. 4.

Дослідивши стан обміну заліза, ми встановили, що ознаки анемії хронічного захворювання виявлено у пацієнтів з ускладненими інфекціями верхніх сечових шляхів (18,2 і 12,5 мкг/л, $p > 0,05$). Натомість ознаки латентного дефіциту заліза більш виражені у підлітків із рекурентними інфекціями сечових шляхів (5,0 і 7,5 мкг/мл, $p > 0,05$).

Еритроцитарні індекси, разом з показником гемоглобіну й еритроцитів, змінювалися частіше у групі дітей, хворих на ускладнені інфекції верхніх сечових шляхів та рекурентні інфекції сечових шляхів: середній об'єм еритроцита (MCV) у дітей раннього віку становив $65,00 \pm 0,01$ і $45,10 \pm 0,03$ фл ($p < 0,05$); у віці від 4 років — $45,00 \pm 0,01$ і $35,00 \pm 0,02$ фл ($p < 0,001$). Середня концентрація корпускулярного гемогло-

біну (MCHC) у дітей до року становила $270,0 \pm 0,1$ і $281,0 \pm 0,2$ г/л ($p < 0,001$), а у дітей від 1 року — $290,0 \pm 0,1$ і $295,0 \pm 0,3$ г/л ($p < 0,001$). Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH) у дітей до 3 років становив $20,0 \pm 0,2$ пг, після 3 років — $24,0 \pm 0,3$ пг ($p < 0,001$). Розподіл еритроцитів по ширині (RDW) у дітей віком до 6 місяців становив $67,1 \pm 0,2$ фл%, а у дітей від 6 місяців — $70,1 \pm 0,1$ фл% ($p > 0,05$).

Загальна залізов'язувальна здатність сироватки крові у когорти хворих з ускладненими інфекціями сечових шляхів була найвищою та становила $79,50 \pm 0,02$ нмоль/л порівняно з $78,60 \pm 0,01$ нмоль/л ($p < 0,05$). У хворих з рекурентними інфекціями верхніх сечових шляхів цей показник був $79,20 \pm 0,03$ нмоль/л порівняно з $78,60 \pm 0,01$ нмоль/л ($p < 0,05$). При гострому неускладненому пієлонефриті — $79,10 \pm 0,02$ порівняно з $78,60 \pm 0,01$ нмоль/л ($p < 0,05$). Що ж до ступеня зв'язування трансферину, то найбільше цей показник вирізнявся у групі пацієнтів з ускладненими інфекціями сечових шляхів у поєднанні з залізодефіцитною анемією (13,0 та 16,0 % відповідно, $p < 0,05$).

У 25,0 % дівчаток, хворих на рекурентні інфекції сечовивідних шляхів, внаслідок гінекологічного огляду встановлено наявність вульвовагініту, у 15,0 % — сальпінгофориту, і лише в одній дівчинки виявлено ознаки геморагічного циститу.

Обговорення

Аналізуючи наукові праці за останні 5 років і застосовуючи при цьому пошукові слова «залізодефіцитна анемія», «анемія хронічного захворювання», «хронічна хвороба нирок», «інфекції сечової системи», «діти», ми виявили неухильний інтерес дослідників до цієї проблематики (1945 статей у поважних наукових виданнях) [3, 17, 18]. Зауважимо, що 41 з них переважно стосується розвитку коморбідної патології на території країн, які розвиваються (Африка, Далекий Схід) [19]. Як і в нашому дослідженні, тут акцент робиться на поєднанні інфекцій сечових шляхів і анемії хронічного захворювання, що досить часто розвивається на тлі виснаження ресурсних можливостей організму, порушення дієти, розладів оваріально-менструального циклу та частих епізодів гострих респіраторних вірусних інфекцій за рік [3]. Літературні джерела засвідчують, що остання перебуває на другому за поширеністю місці після залізодефіцитної анемії, лише прогресуючи з віком. Водночас частота анемічного синдрому в дітей із інфекціями сечової системи становить близько 20,0 % випадків та співвідноситься з загальною поширеністю цього патологічного стану у популяції [15, 18, 3]. У літературі знаходимо лише окремі відомості про патогенез розвитку анемії у дітей з інфекціями сечової системи, причому переважно в експериментальних умовах — модель на піддослідних мишах [20].

У літературі останніх років активно обговорюють неодноразово описаний в експерименті механізм хелатування заліза уропатогенними штамми кишкової палички. Цей механізм має на меті виживання та розмноження цього патогенного збудника в організмі.

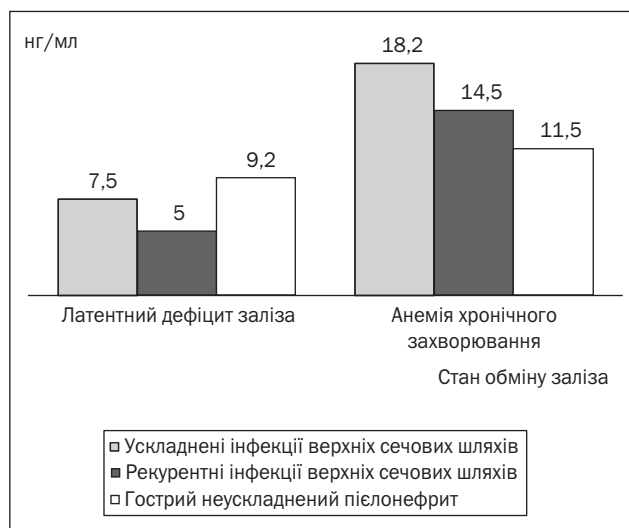


Рисунок 4. Рівень феритину сироватки крові у дітей з інфекціями сечової системи (мкг/мл), $n = 50$

У результаті відбувається перевантаження залізом клітин ниркового епітелію, інфікованих цим штамом бактерії. З іншого боку, саме обмежений або заблокований повністю доступ заліза до органів і систем, через утворення хелатів, обмежує бактеріальне навантаження на організм, а це вже є багатонадійним для дослідників фактом: ймовірність запобігання інфікуванню клітини хазяїна, профілактика розвитку інфекції сечовидільних шляхів у майбутньому тощо [20]. Як відомо, існує три класи систем поглинання заліза в організмі: сидерофори, гемофори (або системи зв'язування та поглинання гему) і системи прямого поглинання двовалентного заліза (FeII) (поглинання цитрату заліза). Виняток у цьому переліку становить хіба що нещодавно виділений штам кишкової палички — НМ7, який кодує систему поглинання для єдиного сидерофора ентеробактерину. До прикладу, сидерофори мають високий ступінь спорідненості з тривалентним залізом через певні специфічні рецептори на поверхні мембрани клітини, яке вони, у свою чергу, забирають з інших комплексів усередині клітин хазяїна. Щойно сидерофор зв'язав залізо, воно може поєднуватися зі специфічними рецепторами зовнішньої мембрани. Гемофори, з іншого боку, є невеликими секретованими білками, які зв'язують гем із високою афінністю перед тим, як імпортуватися назад у бактерію через специфічні імпорттери. Зрештою, уропатогенний штам кишкової палички містить консервативні транспортери ABC, кодовані опероном *feo*, здатні безпосередньо імпортувати двовалентне залізо.

Поглинання заліза, опосередковане сидерофором і гемофором, залежить від тривалентного заліза та наявності такого білка внутрішньої мембрани, як TonB: він є необхідним елементом для всіх рецепторів поглинання двовалентного заліза в *E. coli*. Такі системи захоплення та накопичення заліза, які мають важливе значення для виживання уропатогенного штаму кишкової палички у пацієнтів із гострими інфекціями сечовидільних шляхів, є важливими у майбутньому для розробки вакцини з метою запобігання розвитку урогенітальної інфекції. Окремі експериментальні дослідження підкреслюють важливість продовження вивчення уропатогенних штамів для повного розуміння механізмів патогенезу анемічного синдрому та перебігу пієлонефриту загалом [20]. Як відомо, з-поміж причин розвитку анемії хронічного запалення виділяють такі недуги, як хронічна хвороба нирок, а в основі лежить синдром системної запальної відповіді. На тлі згаданого вище синдрому відбувається активація імункомпетентних клітин з наступним викидом у крові пулу прозапальних цитокінів, з яких найвідомішими є інтерлейкін-1, інтерлейкін-6 та TNF-альфа. На рівні депо заліза в організмі (гепато-, ентероцити, макрофаги) має місце блокада реалізації заліза з природних запасів, що лабораторно проявляється підвищенням синтезу феритину разом зі зниженням вмісту сироваткового заліза. Також ідеться про перешкоджання зв'язуванню транспортної форми трансферину з наявним у крові вільним залізом. Це зумовлює штучний дефіцит заліза внаслідок такого його перерозподілу та безпосередньо впливає на зниження

гемоглобіну в еритроциті. Найвний при цьому залізодефіцит не має досі зрозумілого пояснення у дослідників. Йдеться лише про те, що будь-яке запалення в організмі (пієлонефрит тут не виняток) призводить до зростання концентрації гепсидину, виснаження депо заліза, внаслідок чого патогенні збудники втрачають до нього доступ. Існує припущення, що саме гіпосидеринемія входить до кола певних захисних механізмів захисту організму дитини від чужорідних мікроорганізмів [21]. Ще одним чутливим механізмом розвитку анемії в осіб з ренальною патологією є розлади центральної регуляції еритропоезу — еритропоетину. У пацієнтів із хронічною хворобою нирок, наприклад, має місце зниження рівня еритропоетину як результат зниження ниркового кровотоку та розвитку гіпоксії нирок згодом. Нерегулярне зростання рівня еритропоетину на цьому тлі також пояснюється діяльністю вже згаданих раніше прозапальних цитокінів, які безпосередньо інгібують еритропоез за допомогою факторів, що індують транскрипцію еритропоетину або ж здійснюють вплив на клітини-продуценти цього регулятора еритропоезу. Це твердження неодноразово обґрунтоване у численних експериментальних дослідженнях на щурах [21].

Як і в нашому випадку, анемічний синдром у результаті абсолютного чи відносного дефіциту заліза в організмі може мати місце на тлі дисбалансу між потребою організму, що розвивається, та реальним надходженням залізовмісних сполук з дієтою. Це відбувається і при супутніх нутритивних порушеннях, і у випадку мальабсорбції або ж внутрішньої кровотечі. Проте маємо зазначити, що точне співвідношення та співзалежність сидеропенічних станів досліджено не повною мірою.

Аналіз фахової літератури засвідчив, що з-поміж обстежених на інфекції сечової системи дітей з анемічним синдромом найбільш сприйнятливою групою є пацієнти віком від 6 місяців до 2 років через вищий ризик захворіти на ГРВІ, пневмонію та гострий ентероколіт (в 1,6–8,9 разів) [3, 7, 18]. Інші дослідники, навпаки, встановили сприятливий вплив залізодефіцитної анемії легкого та помірного ступенів тяжкості на розвиток і перебіг інфекцій у дитячому організмі. Нами ж виявлено, що більш сприйнятливими до розвитку анемічного синдрому на тлі інфекцій сечової системи є дівчатка-підлітки. При клінічному обстеженні дітей з гострим та хронічним пієлонефритом встановили наявність скарг: на ламкість волосся (15,0 % випадків), посилену пітливість (5,0 %), носові кровотечі (1,5 %), частий біль у м'язах ніг (25,0 %) та ознаки нейрогенного сечового міхура (45,0 %), про що свідчать і літературні джерела [3, 4, 8, 17].

Щоб краще розуміти характер виявлених при згаданій коморбідній патології порушень, треба докладніше вивчити основні ланки патогенезу анемії хронічного захворювання, як-от: порушення регуляції обміну заліза та/або еритропоезу; «притуплена відповідь еритроцитарного ростка у відповідь на синтез еритропоетину»; гіпоферемія та низька частота виживання еритроцитів, інфільтрація кісткового мозку внаслідок крововтрати чи гемолізу, недостатнього синтезу еритроцитів або ж

з інших причин [3, 10]. Усе вищевикладене обумовлює різницю в гемограмі при дефіцитних анеміях і анемії хронічного захворювання. Адже в останньому випадку має місце знижений рівень трансферину сироватки крові, підвищений рівень феритину на тлі зниженого рівня заліза. Отримані нами дані корелюють з наведеним вище [3].

Огляд літератури засвідчив, що проблема анемії хронічного захворювання у поєднанні з інфекціями сечової системи в дитячому віці має місце, вона обумовлена різними причинами та потребує диференційного підходу до діагностики й лікування.

Висновки

1. Інфекції сечовивідних шляхів є актуальною проблемою сучасної педіатрії через поширеність — від 7,3 до 29 випадків на 1000 дитячого населення, а також ризик рецидивів і ускладненого перебігу — 86,0 % хворих. Анемічний синдром при цій патології зустрічається у 30,0 % випадків, за даними ретроспективного аналізу медичної документації, що співвідноситься з літературними даними.

2. Серед причин дефіциту заліза у дівчат підліткового віку, які перебували під нашим спостереженням, виділено: порушення оваріально-менструального циклу за типом аномальних маткових кровотеч (50,0 %), наявність хронічної гастроінтестинальної патології, зокрема синдром мальабсорбції невстановленого генезу (25,0 %), рекурентні бронхолегеневі захворювання (15,0 %), незбалансоване харчування (10,0 %).

3. До особливостей клінічного перебігу інфекцій сечовивідних шляхів на тлі порушення обміну заліза належать: загальна слабкість (55,0 % при гострому неускладненому пієлонефриті та 40,0 % при ускладнених інфекціях сечових шляхів, $p < 0,05$), запаморочення (35,0 % при гострому неускладненому пієлонефриті та 15,0 % при ускладнених інфекціях сечових шляхів, $\chi^2 = 48,6532$, $p < 0,05$), блідість шкірних покривів (25,0 % при ускладнених інфекціях верхніх сечових шляхів та 10,0 % при рекурентних інфекціях верхніх сечових шляхів, $\chi^2 = 0,7168$, $p > 0,05$).

4. Ознаки анемії хронічного захворювання виявлено у пацієнтів з ускладненими інфекціями верхніх сечових шляхів (рівень феритину 13,2 і 12,5 мкг/л, $p > 0,05$). Натомість ознаки латентного дефіциту заліза більш виражені у підлітків із рекурентним перебігом інфекцій сечових шляхів (5,0 і 7,5 нг/мл, $p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень. Поглиблене вивчення показників обміну заліза у дітей з ускладненими й неускладненими інфекціями верхніх сечових шляхів, які мають ознаки сидеропенічного синдрому або фактори ризику розвитку залізодефіцитної анемії в анамнезі, для подальшої медикаментозної корекції виявлених порушень.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не має додаткового фінансування й було виконане в рамках

науково-дослідної роботи Івано-Франківського національного медичного університету «Стан здоров'я та особливості адаптації дітей Прикарпаття із соматичними захворюваннями, їх профілактика» (№ держреєстрації 0121U111129).

Внесок авторів. Лембрик І.С., Шлімкевич І.В. — концепція та дизайн; Шлімкевич І.В., Стефанишин А.Б. — збір матеріалу й аналіз; Стефанишин А.Б., Костурко Н.І. — статистична обробка даних; Лембрик І.С., Жилик О.В. — редагування.

Список літератури

1. Batchelor E.K., Kapitsinou P., Pergola P.E., Kovesdy C.P., Jalal D.I. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020 Mar. 31(3). 456–468. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019020213>.
2. Atkinson M.A., Warady B.A. Anemia in chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2018 Feb. 33(2). 227–238. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3663-y>.
3. Marques O., Weiss G., Muckenthaler M.U. The role of iron in chronic inflammatory diseases: from mechanisms to treatment options in anemia of inflammation. *Blood.* 2022 Nov 10. 140(19). 2011–2023. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013472>.
4. Razavi M.R., Akhavan Sepahi M., Eshagh Hoseini K., Hamta A., Shariatifar M.A. Comparison between the prevalence of iron deficiency anemia in children with urinary tract infections and without urinary tract infections in Hazrat Masoumeh Hospital of Qom in 2019–2020. *J. Ped. Nephrol.* [Internet]. 2022 Feb. Available from: <https://journals.sbm.ac.ir/jpn/article/view/35847>.
5. Panwar B., Gutiérrez O.M. Disorders of Iron Metabolism and Anemia in Chronic Kidney Disease. *Semin. Nephrol.* 2016 Jul. 36(4). 252–61. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol>.
6. Gwetu T.P., Chhagan M.K., Taylor M., Kauchali S., Craib M. Anaemia control and the interpretation of biochemical tests for iron status in children. *BMC Res. Notes.* 2017 Apr 26. 10(1). 163. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2472-5>.
7. Eleftheriadis T., Pissas G., Liakopoulos V., Stefanidis I. On the Increased Event Rate of Urinary Tract Infection and Pneumonia in CKD Patients Treated with Roxadustat for Anemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021 Jun 1. 32(6). 1537. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021020204>.
8. Madu A.J., Ughasoro M.D. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Med. Princ. Pract.* 2017. 26(1). 1–9. <https://doi.org/10.1159/000452104>.
9. Rasha H. Hassan, Shaimaa M. Kandil, Mayada S. Zeid, May-saa E. Zaki & Ashraf E. Fouda Kidney injury in infants and children with iron-deficiency anemia before and after iron treatment. *Hematology.* 2017. 22. 9. 565–570. <https://doi.org/10.1080/10245332.2017.1325587>.
10. Caixeta K.E.G., Matos W.D.C., Ceranto A.V., Silva J.H.D.A.E., Barbosa K.C.K. Xanthogranulomatous pyelonephritis in a pediatric patient. *J. Bras. Nefrol.* 2022 Jul–Sep. 44(3). 452–456. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0246>.
11. Newhall D.A., Oliver R., Lughart S. Anaemia: A disease or symptom. *Neth. J. Med.* 2020 Apr. 78(3). 104–110.
12. Gallagher P.G. Anemia in the pediatric patient. *Blood.* 2022 Aug 11. 140(6). 571–593. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006479>.
13. Lee J.H., Yim H.E., Yoo K.H. Associations of Plasma Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, Anemia, and Renal Scarring in Children with Febrile Urinary Tract Infections. *J. Korean Med. Sci.* 2020 Mar 16. 35(10). e65. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e65>.

14. Krzemiński G.J., Pańczyk-Tomaszewska M., Turczyn A., Demkow U., Kotuła I., Szmiągalska A. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin for predicting anemia of inflammation in children with urinary tract infection. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2021. 46(4). 456-462. <https://doi.org/10.5114/ceji.2021.112450>.

15. Gafter-Gvilia A., Schechter A., Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematologica.* 2019. 142. 44-50. <https://doi.org/10.1159/000496492>.

16. Roupřet M., Seisen T., Birtle A.J., Capoun O., Comperat E.M., Dominguez-Escrig J.L., Gürses Andersson I. et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update. *Eur. Urol.* 2023 Mar 24. S0302-2838(23)02652-0. doi: 10.1016/j.eururo.2023.03.013. Epub ahead of print. PMID: 36967359.

17. Mahajan G., Sharma S., Chandra J., Nangia A. Hepcidin and iron parameters in children with anemia of chronic disease and iron deficiency anemia. *Blood Res.* 2017 Sep. 52(3). 212-217. <https://doi.org/10.5045/br.2017.52.3.212>.

18. Jayaweera J.A.A.S., Reyes M., Joseph A. Childhood iron deficiency anemia leads to recurrent respiratory tract infections and gastro-

enteritis. *Sci. Rep.* 2019 Sep 2. 9(1). 12637. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49122-z>. Retraction in: *Sci. Rep.* 2021 May 11. 11(1). 10421.

19. Parbey P.A., Tarkang E., Manu E., Amu H., Ayanore M.A., Aku F.Y., Zieme S.A., Bosoka S.A., Adjuik M., Kweku M. Risk Factors of Anaemia among Children under Five Years in the Hohoe Municipality, Ghana: A Case Control Study. *Anemia.* 2019 Jun 25. 2019. 2139717. <https://doi.org/10.1155/2019/2139717>.

20. Bauckman K.A., Matsuda R., Higgins C.B., DeBosch B.J., Wang C., Mysorekar I.U. Dietary restriction of iron availability attenuates UPEC pathogenesis in a mouse model of urinary tract infection. *Am. J. Physiology-Renal Physiol.* 2019 May 1. 316(5). F814-F822. doi: 10.1152/ajprenal.00133.2018. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30724105; PMCID: PMC6580250.

21. Цимбаліста О.Л., Вовк З.В., Семкович Я.В., Митник Н.Я. Анемії, вибрані порушення гемостазу у дітей: монографія. Івано-Франківськ, 2018. С. 88-95.

Отримано/Received 07.08.2023

Рецензовано/Revised 16.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 25.08.2023 ■

Information about authors

Iryna Lembryk, MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: irunka80@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7584-7407>
Inna Shlimkevych, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: chivinna1977@gmail.com; fax: +380 (342) 53-32-95; phone: +380 (50) 752-43-09; <https://orcid.org/0000-0002-4094-2794>

A.B. Stefanyshyn, PhD, Assistant at the Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: nastasia.stefanyshyn@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8258-9477>

O.V. Zhyliak, PhD, Assistant at the Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: zhyliaklesya@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-0152-6277>

N.I. Kostyrko, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: medredactor@i.ua

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

Information about funding. This study received no additional funding. The study is a fragment of the research project "Health state and features of adaptation in children in the Prykarpattia region with somatic disease, and its prevention", state registration No. 0121U111129.

Authors' contribution. I.S. Lembryk, I.V. Shlimkevych — concept and design; I.V. Shlimkevych, A.B. Stefanyshyn — collection and analysis; A.B. Stefanyshyn, N.I. Kostyrko — statistical data processing; I.S. Lembryk, O.V. Zhyliak — text editing.

I.S. Lembryk, I.V. Shlimkevych, A.B. Stefanyshyn, O.V. Zhyliak, N.I. Kostyrko
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Features of pyelonephritis course in adolescent females with co-existing anaemic syndrome

Abstract. Background. Anaemic syndrome of complex origin is not uncommon in urinary tract infection, particularly in dietary non-adherence, menstrual cycle disorders, or concomitant digestive diseases, recurrent respiratory infections, etc. However, there is currently insufficient epidemiological data on this comorbidity in the literature. This study aims to establish the features of pyelonephritis course in its combination with anaemic syndrome in children. **Materials and methods.** We analysed the medical records of 200 children aged 0 to 17 years with acute non-complicated pyelonephritis, complicated and recurrent urinary tract infections for 2012–2017. In the second stage of our work, we comprehensively examined 85 girls aged 11 to 17 who underwent inpatient treatment between 2018 and March 2023. Thirty children of the same age and gender made up the comparison group. A paediatric gastroenterologist, a paediatric gynaecologist and/or urologist examined all patients. Immunochemical method with electrochemiluminescence immunoassay was used to assess ferritin content; also, serum iron and total iron-binding capacity were measured. **Results.** Anaemic syndrome is common in most girls with urinary tract infections (58.8 % of cases). Among the causes, the following are distinguished: menstrual cycle

disorders with abnormal uterine bleeding (50.0 %), chronic digestive disorders, in particular malabsorption syndrome of unknown origin (25.0 %), recurrent bronchopulmonary disorders (15.0 %), and unbalanced diet (10.0 %). The features of urinary tract infections and concomitant iron deficiency in children include fatigue (55.0 % in acute non-complicated pyelonephritis vs. 40.0 % in complicated urinary tract infections, $p < 0.05$), dizziness (35.0 % in acute non-complicated pyelonephritis vs. 15.0 % in recurrent urinary tract infections, $\chi^2 = 48.6532$, $p < 0.05$), and pallor (25.0 % in complicated urinary tract infections vs. 10 % in recurrent urinary tract infections, $\chi^2 = 0.7168$, $p > 0.05$). The ferritin level was the highest in patients with complicated urinary tract infections (18.2 $\mu\text{g/mL}$). In patients with recurrent urinary tract infections, this indicator was the lowest — 5.0 $\mu\text{g/mL}$. **Conclusions.** Retrospective analysis of medical records confirmed the presence of anaemia in 30.0 % of girls with inflammatory kidney diseases. During the physical examination, 58.8 % of female adolescents with urinary tract infections had signs of anaemic syndrome.

Keywords: girls; pyelonephritis; anaemia; clinical picture; diagnosis

Changes of immunological biomarkers in pediatric patients with seasonal allergic rhinitis

Abstract. Background. Seasonal allergic rhinitis shows a constant upward trend not only among the adults but also in the children's population. A significant percentage of patients have a moderate and severe course of the disease, which leads to a significant deterioration in their quality of life. Since the pathogenesis of allergic rhinitis is represented by a complex cascade of immunological reactions involving a number of cytokines that play a role in the development of allergic inflammation of the upper respiratory tract, the priority direction of our work was an in-depth study of the pathogenetic mechanisms of this disease. The purpose was to investigate the levels of interleukin-33 (IL-33) and its suppression of tumorigenicity 2 (ST2) receptor in the blood serum of children with hay fever, depending on the age and severity of the disease, followed by the determination of correlations of these indicators with various clinical and immunological parameters of seasonal allergic rhinitis. **Materials and methods.** Forty-two patients aged 6–17 years with seasonal allergic rhinitis and 26 healthy children (controls) took part in the study. Severity of nasal and extra-nasal symptoms of allergic rhinitis was determined using a visual analog scale. Skin prick testing was performed according to generally accepted standards during remission using a standard pollen panel. Quantitative measurement of serum indicators of interleukin-33 and ST2 was carried out by the method of solid-phase enzyme immunoassay. A mandatory condition for conducting the study was the presence of written informed consent from the parents. **Results.** The study of serum levels of IL-33 and ST2 showed statistically higher concentrations in the group of children with a severe course of seasonal allergic rhinitis, a direct correlation of medium strength between content of the above cytokines in children with a mild SAR ($\tau = 0.65$; $p < 0.05$) and a strong dependence in patients with moderate ($\tau = 0.76$; $p < 0.01$) and severe ($\tau = 0.80$; $p < 0.05$) course. When comparing the mean values of IL-33 and ST2, no significant changes were found depending on age and the presence of mono- or polysensitisation among patients with allergic rhinitis. In children with seasonal allergic rhinitis and concomitant bronchial asthma, there was a statistically significant tendency towards a more severe course of the disease with correspondingly higher values of IL-33 and ST2 compared to patients with isolated seasonal allergic rhinitis. **Conclusions.** The obtained results of the immunological study made it possible to emphasize the diagnostic significance of IL-33 and its receptor ST2 as potential biomarkers in the development of allergic inflammation in pediatric patients with seasonal manifestations of rhinitis.

Keywords: allergic rhinitis; children; biomarker; cytokines; bronchial asthma; allergy

Introduction

Seasonal allergic rhinitis (SAR), also known as hay fever, or pollinosis, is a fairly common allergic disease [1, 2]. According to foreign data, the precise prevalence of seasonal allergic rhinitis among children changes in different geographical regions and climatic conditions [3]. However, in general, 10 to 40 % of children suffer from SAR [4]. It is important to keep in mind that these figures may vary de-

pending on factors such as genetic predisposition, allergen exposure, and air quality [5]. In recent years, many scientific papers have demonstrated an upward trend in allergic rhinitis (AR) cases but the figures are not precise and have a wide range of variations, which, accordingly, requires further epidemiological studies [6].

Patients with SAR have a significantly reduced quality of life due to the impact of disease symptoms on different are-

as of daily activity, reducing activity and learning at school, sports, etc. [7]. Children of primary and secondary school age are more affected, complaining more often of impaired concentration, memory, and task performance. In addition, symptoms such as nasal congestion and coughing interfere with a child's normal sleep which further leads to daytime fatigue, malaise, and irritation.

Timely and qualified treatment of patients is a significantly important aspect, as it affects the well-being of a child and the progression of the pathological process with the development of sinusitis, otitis media, and asthma. There is a close relationship between allergic rhinitis and asthma, which has common pathogenetic mechanisms of inflammatory processes, as about 40 to 50 % of patients with AR have manifestations of asthma [8], which forms a new phenotype of the disease and can be characterised by a refractory course [9]. In turn, this creates prerequisites for the search for new therapeutic approaches to the management of such patients.

Protocol symptomatic pharmacotherapy of AR is the leading direction in the treatment of this disease, but according to foreign scientists, it remains ineffective for 20 % of patients [10]. However, despite a large number of studies on this problem, the issue of in-depth study of the pathogenesis of AR is becoming increasingly relevant to better understand the molecular mechanisms of allergic disease development and identify new potential targets in the pathological process.

In recent years, most foreign and domestic studies have focused on the role of interleukin-33 (IL-33) in patients with inflammatory, autoimmune, and allergic diseases [11, 12]. It is known that this cytokine interacts with suppression of tumorigenicity 2 (ST2) receptor and, accordingly, transmits its signals to cells [13]. ST2 is a transmembrane protein found on the surface of various cell types, including immune, epithelial, and endothelial cells. After interacting with IL-33, the ST2 receptor activates intracellular signaling pathways, which leads to the activation of the immune response [14]. Activation of the ST2 receptor promotes the production of other pro-inflammatory cytokines, such as IL-4, IL-5, and IL-13. These cytokines affect various cells of the immune system, promoting inflammatory reactions, and activation of eosinophils, mastocytes, and other cells [15]. Studies on the role of IL-33 and its ST2 receptor in the immunology and pathophysiology of AR are ongoing, as their detailed mechanism of action has not yet been fully elucidated.

The purpose was to study the levels of interleukin-33 and its receptor ST2 in the blood serum of children with pollinosis, depending on the age and severity of the disease, and then to determine the correlations of these parameters with various clinical and immunological parameters of seasonal allergic rhinitis.

Materials and methods

To participate in the study, we selected 42 patients aged 6–17 years with SAR who sought medical and consultative care at the Centre for Specialised Pediatric Care “M.V. Sklifosovsky Poltava Regional Clinical Hospital of the Poltava Regional Council” in 2022. The control group included 26 healthy children of the appropriate age without any allergic

or chronic diseases in their medical history. This prospective cohort study was conducted at the Department of Pediatrics 2 of Poltava State Medical University (PSMU) and the Research Institute of Genetic and Immunological Bases of Pathology and Pharmacogenetics of PSMU. All patients met the following inclusion criteria: the presence of long-term characteristic clinical symptoms of the disease, which are based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines; the presence of specific diagnostic criteria, such as positive skin tests to weed, grass, and/or tree pollen (hypersensitivity reaction “++” or papule size over 3 mm). Some of the children also had concomitant diagnoses of asthma and atopic dermatitis at the time of the examination, which were verified in accordance with current diagnostic and treatment protocols and international guidelines. Thus, among the examined patients, 13 (31 %) children with SAR had concomitant asthma. Exclusion criteria were: congenital and acquired upper respiratory tract anomalies/disorders; systemic immunological disorders; treatment with systemic steroids; decompensated kidney, liver, or heart disease; age under 6 and over 18 years; participation in other studies; parental refusal to participate in the study. The study was conducted with the written informed consent of the parents, following the Declaration of Helsinki, and was approved by the Ethics and Bioethics Committee of PSMU.

The overall assessment of the severity of nasal and non-nasal symptoms of AR was determined using a visual analogue scale (VAS), which is also an important tool in patient management, rational selection of stepwise pharmacotherapy and achievement of adequate control throughout the disease. The scale reflected clinical manifestations of AR from their complete absence (0 mm) to mild — 0–30 mm, moderate — 31–70 mm and severe — 71–100 mm [16].

Skin prick testing was performed following generally accepted standards during remission. A standard pollen panel (Immunolog LLC, Vinnytsia) was used for the study, which included the most common allergens of trees, weeds, and cereals. Prick testing was carried out in the absence of skin diseases in the acute stage, acute and chronic infectious diseases, tuberculosis; withdrawal of antihistamines at least ten days before, and topical steroid ointments at least 1 month before the study.

Quantitative measurement of interleukin-33 was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using Human IL-33 ELISA Kit, a reagent kit for the quantitative determination of human interleukin-33 (Invitrogen by Thermo Fisher Scientific Inc., Vienna, Austria), according to the manufacturer's instructions. Serum level of ST2 was determined by ELISA using the Presage® ST2 Assay and Presage® ST2 Control Kit (Critical Diagnostics, San Diego, USA) according to the manufacturer's recommendations. The obtained concentrations of interleukin-33 and ST2 were calculated using LabLine-026 (LabLine, Austria), a microplate photometer for ELISA.

The results of clinical and laboratory studies were processed using a standard computer program for statistical analysis KyensLab Inc., version 6.0. The interpretation of descriptive statistics was performed with the determination of the mean value (M), the error of the mean value (m), and the standard deviation (δ). The statistical significance of the

differences in the results between the groups was determined using parametric and non-parametric methods of statistical analysis, depending on the normality of the distribution of the relevant values. In particular, to compare a series of data with a normal distribution, the Student's t-test was used, while in the case of non-normal distribution, the Mann-Whitney U-test was applied. To assess the correlations between IL-33, ST2 levels, and other clinical and laboratory parameters, linear correlation analysis and Spearman's rank correlation were performed. Statistical significance was set at the level of $p < 0.05$.

Results and discussion

A detailed analysis of clinical and immunological parameters was carried out among 42 children with seasonal manifestations of upper respiratory tract allergy. For population control, the study included 26 practically healthy children without any manifestations of atopy in the medical history and at the time of examination. The assessment of age and gender characteristics did not reveal any significant differences between patients with seasonal allergic rhinitis and healthy participants ($p > 0.05$). The average age of the examined children with SAR was 11.90 ± 0.50 years, with a greater prevalence in the age structure of those of secondary school age (45.24 %), while younger and older children accounted for 28.57 and 26.19 %, respectively. The gender distribution was typical, with almost twice as many males (64.29 vs. 35.71 %, respectively), which once again confirms the numerous literature data on the predominant development of allergic diseases among boys. The proportion of boys and girls in the control group was equal and amounted to 50 % for each sex. The analysis of the data obtained demonstrated early (up to 6 years) manifestation of the disease in more than half of patients (57.14 %) with SAR. The average duration of rhinitis was 5.05 ± 0.41 years and had no significant effect on the severity of symptoms, which is consistent with the results of some foreign researchers [17].

A study on the spectrum of associated allergic diseases showed that one in three patients had concomitant allergic conjunctivitis (35.71 %) and asthma (30.95 %). These results are consistent with recent studies by both local and foreign authors, which demonstrate that children with AR have a triple risk of developing asthma [18, 19]. Atopic dermatitis accompanied only two (4.76 %) patients with SAR.

When assessing the severity of AR symptoms using a VAS, we found a moderate severity in half of the subjects (52.38 %), and a severe disease in every fourth (26.19 %) patient (Fig. 1). Mild severity was recorded only in one in five patients (21.43 %) and was characterised by the absence of a significant impact on the child's health, performance and leisure. At the same time, patients with moderate and severe forms, along with classic nasal symptoms, reported impaired daily activity, sleep, rest, and deterioration in the quality of education, and in some cases required restriction of their usual physical activity.

In our opinion, assessing the severity of AR should be an integral diagnostic element in the management of patients with seasonal allergic rhinitis, as regardless of the severity of the disease, patients require a specialised personalised approach to adequately control its course and prevent compli-

cations. Therefore, a visual analogue scale is an important and accessible tool that should be used in the daily practice of an allergist by the international ARIA guidelines. In addition, it is worth remembering the importance of the influence of circadian rhythms on the severity of SAR symptoms, as most patients report an increase in symptoms at night and in the morning, which may be due to the active release of proinflammatory mediators IL-4, IL-5, IL-13, including interleukin-33 [20]. In this regard, there is a need to further investigate the role of immunopathogenetic mechanisms of respiratory allergy depending on molecular circadian rhythms [21, 22].

The study of the sensitisation spectrum provides important information about allergens that cause respiratory allergy symptoms and, accordingly, reveals patterns of atopic reactivity development. When analysing the structure of sensitisation to pollen allergens, we found that the highest proportion of children (92.86 %) were hypersensitive to weeds, which once again confirms the regional peculiarities of the prevalence of sensitisation and the data from local monitoring of pollen concentrations in the air [23, 24]. In addition, more than half of the patients (66.67 %) had sensitisation to the cereal family. In 45.24 % of cases, seasonal allergy manifestations were provoked by tree pollen. In the presence of multivalent autosensitisation, a combination of sensitivity to weeds and cereals was more common.

The study on the frequency of hypersensitivity to one (monosensitivity) or several (polysensitivity) groups of allergens is important both diagnostically for the selection of the most frequent causative allergens and therapeutically, at first for correct and timely allergen-specific treatment. Therefore, we analysed the prevalence of sensitisation to aeroallergens among patients with SAR, which revealed the presence of hypersensitivity to one group of pollen allergens

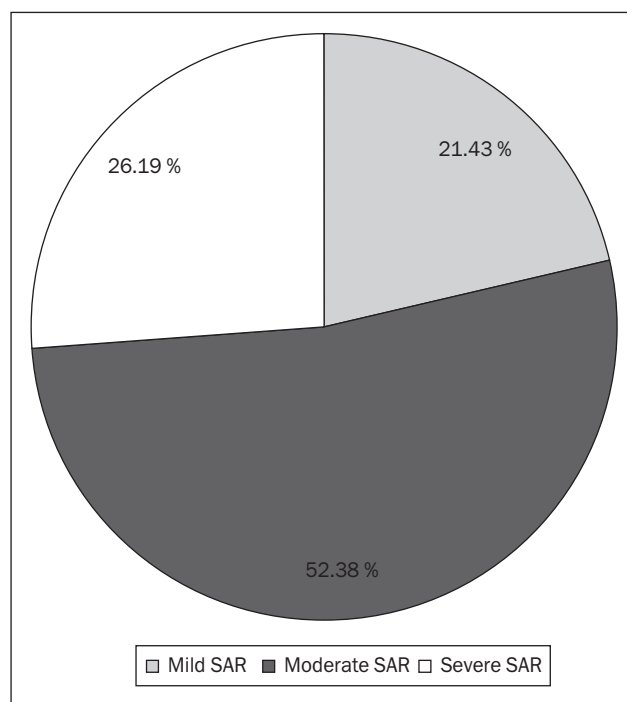


Figure 1. Severity of seasonal allergic rhinitis according to a visual analogue scale

in almost every fourth case (23.8 %), to two groups in almost half (47.62 %) of patients and to three groups in about one in three children (28.57 %). A high percentage of polysensitized patients confirms higher prevalence of hypersensitivity to several structurally different allergens and is of significant clinical and epidemiological importance in the management of people with respiratory allergy [25]. At the same time, the identification of real polyallergy remains an important task, which is confirmed by the presence of clinical symptoms of the disease that correlate with positive results of skin allergy testing and levels of specific immunoglobulins E (IgE).

The mechanisms of allergic inflammation in the human body are a complex cascade of immunological Th2-mediated reactions involving a large number of cytokine-chemokine mediators, whose role is still being studied. The hyperproduction of proinflammatory cytokines such as interleukin-4, -5, -13, immunoglobulin E, and eosinophils remains well known in the development of allergic inflammation. Recently, there has been a growing number of studies in the scientometric space on the role of IL-33 and its receptor ST2 in the pathogenetic mechanisms of various allergic pathologies. Therefore, one of the objectives of our study was an in-depth analysis of immunological status parameters to determine the levels of IgE, IL-33, and ST2 in patients with seasonal allergic rhinitis.

Since allergic rhinitis is realised by IgE-mediated allergic reactions, one of the primary steps at the laboratory stage was to determine serum IgE concentration in children with SAR. Thus, almost all patients with respiratory manifestations of allergy had elevated levels of IgE whose mean value was 549.88 ± 62.85 IU/ml (min 103.00, max 1,628.00 IU/ml), which confirms its role in the pathogenesis of allergic inflammation. Further study of the immunological profile (Fig. 2) revealed a statistically significant increase in the ratio of IL-33/ST2 levels compared to those in the group of healthy children ($p < 0.001$). Thus, the mean value of IL-33 (21.42 ± 0.89 pg/ml) and ST2 (38.560 ± 2.280 ng/ml) in the main group was twice as high as in the control group (10.16 ± 0.43 pg/ml and 19.69 ± 0.67 ng/ml, respectively). These results are in line with recently published foreign studies that showed high levels of serum IL-33 in children with AR compared to the control group, but according to their data, the average ST2 levels did not differ significantly among the respondents [26, 27].

In a comparative assessment of immunological parameters in sick children depending on sensitisation (mono- or polysensitisation) to different groups of pollen allergens (trees, cereals and weeds), we found no statistically significant differences between the levels of cytokine and its receptor. Thus, the concentrations of IL-33 and ST2 in monosensitized patients were 20.84 ± 1.27 pg/ml and 36.72 ± 2.77 ng/ml, respectively, and did not differ statistically from those in polysensitized patients. In children sensitized to groups 2 and 3 allergens, the average values of IL-33 and ST2 were 22.03 ± 1.42 pg/ml, 39.46 ± 3.18 ng/ml, and 20.87 ± 1.85 pg/ml, 38.61 ± 5.75 ng/ml, respectively ($p > 0.05$). However, to date, there have been no similar studies comparing the levels of interleukin-33 and ST2 depending on the number of causative pollen allergens. In our opinion, this may be an important aspect of laboratory diagnosis for the verification of allergic inflammation, even with minimal sensitisation to a single allergen.

In addition, we conducted a detailed analysis of IL-33 and ST2 serum levels, taking into account the age distribution of children. When comparing the mean values of these immunological markers shown in Table 1, it was noted that there were no age-dependent changes among patients with SAR in different age groups. The obtained results are fully comparable with the similar data of the control group ($p > 0.05$) and exclude the possibility of the age aspect influence on the development of immunologically mediated allergic inflammation.

Also, the study found out the peculiarities of the levels of immunological parameters IL-33, ST2 depending on the severity of seasonal allergic rhinitis, assessed by a VAS (Table 2). IL-33 content in the group of severe SAR (27.57 ± 1.90 pg/ml; $p < 0.01$) was statistically significantly (1.3 and 1.6 times, respectively) higher than that of patients with moderate (21.18 ± 1.02 pg/ml; $p < 0.01$) and mild (16.85 ± 0.78 pg/ml; $p < 0.001$) course of the disease. The analysis of serum ST2 concentration showed a statistically higher probability of the results obtained in patients with severe rhinitis (53.29 ± 5.15 ng/ml) compared to the group with mild severity (30.81 ± 3.22 ng/ml) of SAR ($p < 0.01$). The data obtained are consistent with other studies [28] and once again confirm the involvement of IL-33 in the induction of allergen-specific Th2 cell activation, which explains its regulatory role in the allergic immune response and an

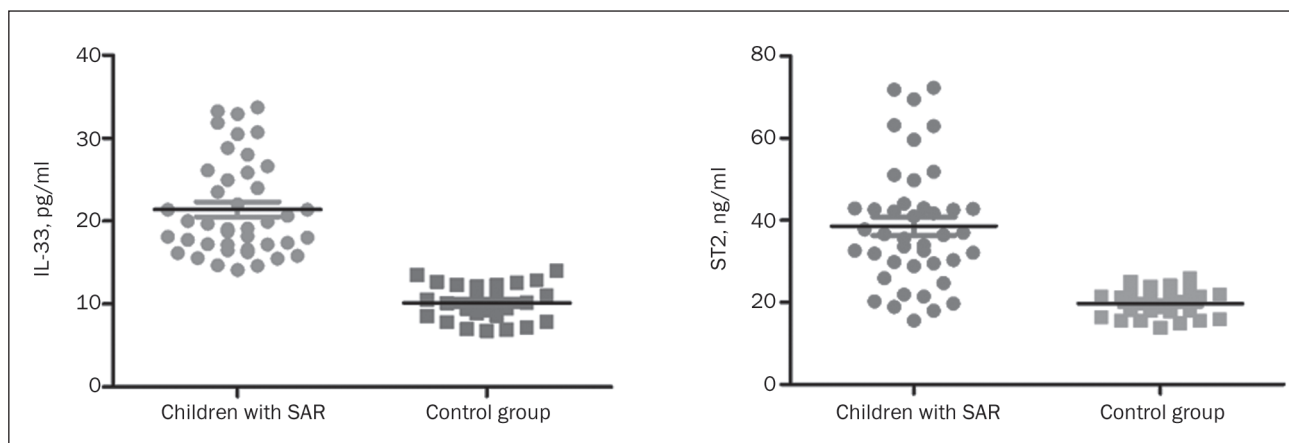


Figure 2. Comparative assessment of cytokine profile in the examined children

increase in serum concentration with increasing severity of SAR. Peng H.S. et al. also reported positive correlations between the severity of AR and IL-33 levels.

When comparing the correlation elements listed in Table 3, we found a direct strong correlation between the level of IL-33, its ST2 receptor ($\tau = 0.83$; $p < 0.001$), severity of nasal clinical symptoms ($\tau = 0.80$; $p < 0.01$) with a high degree of data reliability. The results obtained indicate the possibility of using these biomarkers to assess the severity of the disease and, subsequently, to predict the effectiveness of protocol treatment (including allergen-specific immunotherapy). In addition, the analysis of correlation structures revealed a statistically significant medium strength association between IL-33 and ST2 with a topical nasal ($\tau = 0.52$, $p < 0.001$ and $\tau = 0.38$, $p < 0.05$) and systemic eosinophilia ($\tau = 0.34$, $p < 0.05$ and $\tau = 0.31$, $p < 0.05$), which emphasises their diagnostic significance as criteria for allergic inflammation. Also, during the statistical processing of the results obtained, a direct medium strength relationship was found between the levels of IL-33 and IgE ($\tau = 0.41$; $p < 0.01$), which confirms the nature of IgE-mediated allergic reactions and deter-

mines the place of IL-33 in the algorithm for the diagnosis of patients with seasonal allergic rhinitis. The concentration of IL-33 and ST2 had an inverse moderate correlation with the level of IgA ($\tau = -0.36$ and $\tau = -0.37$, respectively, at $p < 0.05$), which logically explains a decrease in the latter in case of prolonged persistent allergic inflammation among patients with nasal manifestations of seasonal allergy. The results of the study did not demonstrate statistically significant correlations ($p > 0.05$) between the concentration of total IgE, the severity of SAR ($\tau = 0.21$), the systemic level of eosinophilic inflammation in the blood ($\tau = 0.18$) and serum values of ST2 ($\tau = 0.12$) and immunoglobulin A ($\tau = -0.25$).

The ARIA study is of particular interest in the study of multimorbid allergic diseases. It dates back to 1999 during a meeting of the regular session of the World Health Organization, where the interrelationships between these diseases were identified, based on which practical clinical guidelines for their treatment were developed. Due to numerous scientific papers reflecting a significant proportion of rhinitis comorbidity with other allergic diseases, primarily asthma, the concept of “one airway, one disease” is gaining more and more

Table 1. The levels of immunological parameters IL-33, ST2 and their correlations with the age of the examined patients (n = 42), M ± m

Cytokines	Primary school age (n = 12)	Secondary school age (n = 19)	High school age (n = 11)	p
IL-33, pg/ml	20.92 ± 1.34	21.47 ± 1.43	21.87 ± 2.01	> 0.05
ST2, ng/ml	37.03 ± 4.02	37.91 ± 3.29	41.37 ± 5.21	

Table 2. The levels of immunological parameters IL-33/ST2 and their correlations with the severity of SAR in the examined patients (n = 42)

Cytokines	Mild SAR (n = 11)	Moderate SAR (n = 22)	Severe SAR (n = 9)
IL-33, pg/ml (M ± m)	16.85 ± 0.78	21.18 ± 1.02*	27.57 ± 1.90 ^{#Δ}
ST2, ng/ml (M ± m)	30.81 ± 3.22	36.42 ± 2.63	53.29 ± 5.15 [#]
Correlation coefficient τ	0.65	0.76	0.80
Probability value	$p < 0.05$	$p < 0.01$	$p < 0.05$

Notes: significance of indicators between patients: * – with moderate and mild SAR, $p < 0.01$; # – with severe and mild SAR, $p < 0.01$; ## – with severe and mild SAR, $p < 0.001$; Δ – with severe and moderate SAR, $p < 0.01$.

Table 3. Correlation between IL-33 levels and clinical and immunological determinants of seasonal allergic rhinitis in the examined patients (n = 42)

	IL-33, pg/ml	ST2, ng/ml	IgE, IU/ml	IgA, g/l	Blood eosinophils, %	Nasal eosinophils, %	Severity according to VAS
Severity according to VAS	0.80***	0.73***	0.21 ^Δ	-0.46**	0.59***	0.65***	
Nasal eosinophils, %	0.52***	0.38*	0.37*	-0.37*	0.47**		
Blood eosinophils, %	0.34*	0.31*	0.18 ^Δ	-0.43**			
IgA, g/l	-0.36*	-0.37*	-0.25				
IgE, IU/ml	0.41**	0.12 ^Δ					
ST2, ng/ml	0.83***						
IL-33, pg/ml							

Notes: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; * – $p < 0.001$; Δ – $p > 0.05$.**

Table 4. Comparative characteristics of cytokines in children with seasonal allergic rhinitis, taking into account comorbidity, M ± m

Cytokines	Isolated SAR (n = 29)	SAR and asthma (n = 13)	Control group (n = 26)
IL-33, pg/ml	18.16 ± 0.50*	28.68 ± 1.08 ^{#Δ}	10.16 ± 0.43
ST2, ng/ml	32.26 ± 1.81*	52.64 ± 4.06 ^{#Δ}	22.70 ± 1.39

Notes: significance of indicators between patients: * — with isolated SAR and control group, $p < 0.001$; # — with SAR/asthma and isolated SAR, $p < 0.001$; Δ — with SAR/asthma and control group, $p < 0.001$.

recognition as the upper and lower respiratory tracts are part of the same system. This fact emphasised the importance of timely verification of allergic rhinitis to prevent further evolution of the atopic march and development of bronchial hyper-reactivity. However, according to the latest ARIA-MeDALL (MEchanisms of the Development of ALLergy, Bousquet J. et al., 2023), because of new views on the interpretation of polymorbidity and polysensitisation, there is a need to revise this concept for identifying and separating new phenotypes of allergic rhinitis such as isolated allergic rhinitis, rhinitis associated with asthma and severe allergic “asthmatic” phenotype, which combines these two diseases with allergic conjunctivitis. Thus, to analyse the most common clinical phenotypes of SAR, the subjects were divided into a subgroup with isolated rhinitis (n = 29) and SAR in combination with asthma (n = 13), which accounted for one third (30.95 %) of the total number of subjects in the main group.

In the presence of comorbidities among patients with SAR particularly concomitant asthma, there was a tendency to a statistically significant prevalence of severe disease (38.46 vs. 13.79 % in isolated AR; $\chi^2 = 1.94$; $p = 0.063$). Also, in patients with multimorbidity, the proportion of those with moderate disease was relatively higher (61.54 %), but it was not significant ($p > 0.05$). A mild course of the disease was recorded exclusively in patients with SAR ($\chi^2 = 4.86$; $p = 0.027$).

Comparison of laboratory parameters in children with SAR and concomitant asthma revealed higher levels of eosinophils, total IgE and IL-33/ST2. In particular, the average concentrations of interleukin-33 (28.68 ± 1.08 pg/ml) and ST2 (52.64 ± 4.06 ng/ml) in this subgroup were statistically significantly ($p < 0.001$) higher — by 1.6 and 2.8 times for IL-33, 1.6 and 2.3 times for ST2, compared to similar data in patients with isolated allergic rhinitis and healthy children (Table 4).

Comparative characteristics of the correlation between the levels of immunological parameters IL-33 and ST2 demonstrate the strongest statistically significant relationship in the subgroup of children with SAR and asthma ($\tau = 0.763$; $p < 0.01$), which, in our opinion, may be evidence of a more severe course of this disease phenotype. In the comparison groups, a direct medium strength dependence was found between the levels of these indicators, which explains the pathogenetic mechanisms of allergic inflammation through the corresponding correlation of IL-33 with its receptor.

Conclusions

1. The analysis of serum concentrations of IL-33 and ST2 showed statistically higher levels in the group with severe SAR and revealed a direct medium strength correlation

between IL-33 and ST2 levels in patients with mild SAR ($\tau = 0.65$; $p < 0.05$) and a strong correlation in those with moderate ($\tau = 0.76$; $p < 0.01$) and severe ($\tau = 0.80$; $p < 0.05$) disease, which confirms the role of the IL-33/ST2 axis in inducing allergen-specific Th2 cell activation in children with SAR.

2. Comparison of the mean values of the studied immunological profile parameters, namely IL-33 and ST2, did not reveal any significant dependence on age, mono- or polysensitisation, or duration of allergic history.

3. Phenotypically, comorbid patients with seasonal allergic rhinitis and asthma are characterised by a tendency to statistically significant prevalence of a more severe course of the disease, with correspondingly higher values of IL-33 and its receptor ST2 compared to children with isolated SAR, which confirms their role as immunological markers indicating the severity of the immune response to allergic inflammation in pediatric patients.

Acknowledgments. We would like to express our gratitude to Mr. Ihor Kaidashev, professor, vice rector for scientific work of Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine), for valuable advice and consulting support.

References

- Bousquet J., Agache I., Berger U., Bergmann K.C., Besancenot J.P. et al. Differences in Reporting the Ragweed Pollen Season Using Google Trends across 15 Countries. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2018. 176(3–4). 181–188. doi: 10.1159/000488391.
- Kaidashev I., Morokhovets H., Rodinkova V., DuBuske L., Bousquet J. Assessment of Google Trends terms reporting allergies and the grass pollen season in Ukraine. *World Allergy Organ. J.* 2020 Sep 30. 13(10). 100465. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100465.
- Singh A.B., Kumar P. Climate change and allergic diseases: an overview. *Front. Allergy.* 2022 Oct 13. 3. 964987. doi: 10.3389/falgy.2022.964987.
- Marushko Yu.V., Moskovenko O.D. Characterization of sensitization and experience with the use of desloratadine in the treatment of seasonal allergic rhinitis in children. *Child's Health.* 2019. 14(7) (in Ukrainian).
- Lau S., Matricardi P.M., Wahn U., Lee Y.A., Keil T. Allergy and atopy from infancy to adulthood: messages from the German birth cohort MAS. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2019 Jan. 122(1). 25–32. doi: 10.1016/j.anaai.2018.05.012.
- Zhang Y., Lan F., Zhang L. Advances and highlights in allergic rhinitis. *Allergy.* 2021 Nov. 76(11). 3383–3389. doi: 10.1111/all.15044.
- Yamasaki A., Burks C.A., Bhattacharyya N. Cognitive and Quality of Life-Related Burdens of Illness in Pediatric Allergic Airway Disease. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020 Apr. 162(4). 566–571. doi: 10.1177/0194599820908202.

8. Bousquet J., Melen E., Haahtela T. et al. Rhinitis associated with asthma is distinct from rhinitis alone: the ARIA-MeDALL hypothesis. *Allergy*. 2023. 78(5). 1169-1203. doi: 10.1111/all.15679.
9. Paiva Ferreira L.K.D., Paiva Ferreira L.A.M., Monteiro T.M., Bezerra G.C. et al. Combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS). *Int. Immunopharmacol.* 2019 Sep. 74. 105718. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105718.
10. Ming W., Ning Z., Chengshuo W., Zi-Bing J., Luo Z. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells: a potential therapeutic strategy for allergic rhinitis. *Allergy*. 2023. 78(6). 1425-1440. doi: 10.1111/all.15729.
11. Yemchenko Y.O., Ischeikin K.Y., Kaidashev I.P., Izmailova O.V. IL-33 as a biomarker of inflammatory activity in psoriasis patients with concomitant obesity. *Svit medytsyny ta biologii*. 2021. 2(76). 37-42. doi: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-37-42.
12. Ramezani F., Babaie F., Aslani S. et al. The Role of the IL-33/ST2 Immune Pathway in Autoimmunity: New Insights and Perspectives. *Immunol. Invest.* 2022 May. 51(4). 1060-1086. doi: 10.1080/08820139.2021.1878212.
13. Sun J., Xia Y., Zhang D., Yu Z., Ning Y., Tan Z. Knowledge mapping of interleukin-33: a bibliometric study. *Am. J. Transl. Res.* 2023 Feb 15. 15(2). 914-931.
14. Peng H.S., Zhu X.H. Research progress on the role of IL-33/ST2 axis in pathogenesis of allergic rhinitis. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019 Oct. 33(10). 910-914. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.10.003.
15. Han X., Krempski J.W., Nadeau K. Advances and novel developments in mechanisms of allergic inflammation. *Allergy*. 2020 Dec. 75(12). 3100-3111. doi: 10.1111/all.14632.
16. Klimek L., Bergmann K.C., Biedermann T. et al. Visual analogue scales (VAS): measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). *Allergo J. Int.* 2017. 26(1). 16-24. doi: 10.1007/s40629-016-0006-7.
17. Bousquet P.J., Devillier P., Tadmouri A., Mesbah K., Demoly P., Bousquet J. Clinical relevance of cluster analysis in phenotyping allergic rhinitis in a real-life study. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2015. 166(3). 231-40. doi: 10.1159/000381339.
18. Marushko Yu.V., Abaturv O.E., Beketova G.V., Berezenko V.S., Pochynok T.V., Churylina A.V. New views on the diagnosis and treatment of asthma in children. *Child's Health*. 2022. 17(2). 54-60. doi: 10.22141/2224-0551.17.2.2022.1503.
19. Yan Z., Liu L., Jiao L., Wen X., Liu J., Wang N. Bioinformatics Analysis and Identification of Underlying Biomarkers Potentially Linking Allergic Rhinitis and Asthma. *Med. Sci. Monit.* 2020 May 27. 26. e924934. doi: 10.12659/MSM.924934.
20. Christ P., Sowa A.S., Froy O., Lorentz A. The Circadian Clock Drives Mast Cell Functions in Allergic Reactions. *Front. Immunol.* 2018 Jul 6. 9. 1526. doi: 10.3389/fimmu.2018.01526.
21. Kriuchko T.O., Tkachenko O.Ia., Shcherbak V.V., Kolenko I.O., Bubyr L.M. Suchasnyi stan problemy diahnozyky ta likuvannia alerhichnoho rynitu v pediatrichnii praktysii. *Child's Health*. 2021. 16(5). 375-83. doi: 10.22141/2224-0551.16.5.2021.239718 (in Ukrainian).
22. Atsuhito N. Clockwork allergy: how the circadian clock underpins allergic reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018. 142(4). 1021-1031. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.007.
23. Shcherbak V.V., Bubyr L.M., Kuzmenko N.V., Oliinichenko M.O., Klymko D.M. Dynamic changes in etiological structure of pollen sensitization in children with seasonal allergic rhinitis. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainської medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2022. 22(3-4). 100-104. doi: 10.31718/2077-1096.22.3.4.100.
24. Rodinkova V., Palamarchuk O., Yasniuk M. et al. P020 global warming extends the ragweed season and duration of elevated ragweed pollen levels in Ukraine. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021. 127(5). S22. doi: 10.1016/j.anai.2021.08.065.
25. Raciborski F., Bousquet J., Namysłowski A. et al. Dissociating polysensitization and multimorbidity in children and adults from a Polish general population cohort. *Clin. Transl. Allergy*. 2019 Feb 11. 9. 4. doi: 10.1186/s13601-019-0246-y.
26. Qiao Y., Chen J. Serum levels of IL-31, IL-33 and ST2 in allergic rhinitis of children in China. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. 2018 Sep 30. 64(12). 52-55.
27. Glück J., Rymarczyk B., Rogala B. Serum IL-33 but not ST2 level is elevated in intermittent allergic rhinitis and is a marker of the disease severity. *Inflamm. Res.* 2012 Jun. 61(6). 547-50. doi: 10.1007/s00011-012-0443-9.
28. Kang Zhu, Cui Xia, Jingguo Chen. Serum Soluble ST2 Correlated with Symptom Severity and Clinical Response of Sublingual Immunotherapy for House Dust Mite-Induced Allergic Rhinitis Patients. *Mediators of Inflammation*. 2021. 5576596. 8 p. doi: 10.1155/2021/5576596.

Received 25.07.2023

Revised 05.09.2023

Accepted 09.09.2023 ■

Information about authors

Viktoriya Shcherbak, Assistant of the Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: v.shcherbak@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9268-6454>
 Tetyana Kryuchko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: drkryuchko@gmail.com; fax: +380(532)606491; phone: +380(50)3277023; <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>
 L.M. Bubyr, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: lyudmila.bubyr@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9736-3593>
 O.V. Izmailova, Senior Researcher of the Research Institute of Genetic and Immunological Bases of Pathology and Pharmacogenetics, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: o.izmailova@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4770-3494>
 O.A. Poda, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: olha.poda@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2314-8628>

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 supported by grants No. 0122U201686 "Development of methods for treatment and prevention of pulmonary fibrosis by activation of PPAR-gamma receptors" and No. 0122U001876 "Optimisation of early diagnosis, treatment and prognosis of the most common childhood diseases" funded by the Ministry of Health of Ukraine.

Authors' contribution. Shcherbak V.V. — literature search, data collection and analysis, statistical analysis, manuscript preparation; Kryuchko T.O. — design of the study, data analysis; Bubyr L.M. — literature search, statistical analysis, manuscript preparation; Izmailova O.V. — investigation, data curation; Poda O.A. — literature search, manuscript preparation.

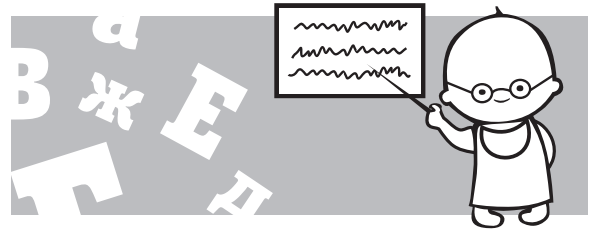
Щербак В.В., Крючко Т.О., Бубир Л.М., Ізмайлова О.В., Пода О.А.
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Зміни імунологічних біомаркерів у педіатричних пацієнтів із сезонним алергічним ринітом

Резюме. Актуальність. Існує постійна тенденція до зростання частоти сезонного алергічного риніту не лише серед дорослого населення, але й у дитячій популяції. Значний відсоток пацієнтів мають середній та тяжкий перебіг захворювання, що призводить до суттєвого погіршення якості їхнього життя. Оскільки патогенез алергічного риніту представлений складним каскадом імунологічних реакцій із залученням низки цитокінів, що беруть участь у розвитку алергічного запалення верхніх дихальних шляхів, пріоритетним напрямком нашої роботи стало поглиблене вивчення патогенетичних механізмів цього захворювання. **Мета:** дослідити рівні інтерлейкіну-33 (ІЛ-33) та його рецептора ST2 у сироватці крові дітей із полінозом залежно від віку та тяжкості перебігу захворювання з наступним визначенням кореляцій цих показників із різними клініко-імунологічними параметрами сезонного алергічного риніту. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 42 хворі віком 6–17 років із сезонним алергічним ринітом та 26 здорових дітей, які ввійшли в групу контролю. Ступень тяжкості назальних і екстраназальних симптомів алергічного риніту оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали. Шкірне прик-тестування проводилося відповідно до загальноприйнятих стандартів у період ремісії з використанням стандартної пилкової панелі. Кількісне вимірювання сироваткових показників інтерлейкіну-33 та

ST2 здійснювали методом твердофазного імуноферментного аналізу. Обов'язковою умовою проведення дослідження була наявність письмової інформованої згоди батьків. **Результати.** При дослідженні сироваткових рівнів ІЛ-33 та ST2 показано їх статистично вищі значення в групі дітей із тяжким перебігом сезонного алергічного риніту й встановлено пряму кореляцію середньої сили між умістом ІЛ-33 та ST2 у пацієнтів із легким захворюванням ($\tau = 0,65$; $p < 0,05$) і сильну залежність в осіб із середнім ($\tau = 0,76$; $p < 0,01$) та тяжким ($\tau = 0,80$; $p < 0,05$) перебігом. При порівнянні середньостатистичних величин ІЛ-33 та ST2 не було виявлено вірогідних змін залежно від віку та наявності моно- чи полісенсibiliзації серед пацієнтів з алергічним ринітом. В осіб із сезонним алергічним ринітом та супутньою бронхіальною астмою відмічалася тенденція до статистично значимого превалювання більш тяжкого перебігу захворювання з вищими рівнями ІЛ-33 та ST2 порівняно з хворими з ізольованим сезонним алергічним ринітом. **Висновки.** Отримані результати імунологічного дослідження дозволили підкреслити діагностичну значимість ІЛ-33 та його рецептора ST2 як потенційних біомаркерів розвитку алергічного запалення в пацієнтів педіатричного профілю з сезонними проявами риніту.

Ключові слова: алергічний риніт; біомаркер; цитокіни; бронхіальна астма; діти; алергія



УДК 616.212.4

Бекетова Г.В.

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

Ефективний догляд за носовою порожниною в дітей у нормі та при патології: чи можливо запобігти ускладненням?

Резюме. У статті обговорюються питання фізіологічного значення носового дихання для забезпечення здоров'я людини. Розглядаються основні функції носа і приносних пазух і їх анатомо-фізіологічні особливості в дітей. Описані причини порушення носового дихання і його наслідки в малюків і дітей старшого віку. Розглянуто підходи до лікування гострих вірусних риносинуситів з позиції доказової медицини відповідно до EPOS 2020. Надані сучасні дані щодо переваг назального лаважу для фізіологічного догляду за носовою порожниною в дітей, механізмів дії інноваційних препаратів морської води Маример, що використовують для промивання носової порожнини в нормі та патології для запобігання виникненню гострого середнього отиту. Надана інформація щодо причин формування гострого середнього отиту, критеріїв його діагностики і сучасних підходів до лікування з використанням тактики уважного спостереження і місцевого знеболювання за допомогою оригінального препарату Отипакс.

Ключові слова: носова порожнина; фізіологічний догляд; діти; назальний лаваж; морська вода; гострий риносинусит; гострий середній отит; оталгія; місцеве знеболювання

*Вільне дихання — це нитка,
що зв'язує весь всесвіт водино...
Морихей Уєсіба (1883–1969)*

Вступ

Життя і розвиток людини можливі лише за умови її постійного зв'язку з навколишнім середовищем, передусім через повноцінне дихання. За словами Джейсона Туровскі, доктора медицини Клівлендської клініки (США), «ми створені так, щоб від народження дихати через ніс, оскільки це є способом еволюції людини» [14]. Дійсно, з точки зору фізіологічної доцільності тільки перший вдих новонародженої дитини здійснюється як через ніс, так і через рот, оскільки це забезпечує максимальне розкриття її легень. А далі, протягом всього наступного життя, повноцінне дихання реалізується тільки через ніс. Про це завжди нагадували великі лікарі минулого — Гіппократ, Парацельс, Авіценна, а

також йоги, які вчать своїх учнів, що «ніс призначений для дихання, а рот — для їжі» [15], і невиконання цієї прямої вимоги природи призводить до розвитку різних захворювань і патологічних станів [4, 5].

Отже, носове дихання є свого роду «сторожовим псом для легень», а ніс являє собою дуже складний за будовою орган, що виконує цілу низку життєво необхідних функцій:

- дихальну (проведення повітря з верхніх у нижні відділи респіраторного тракту);
- рефлекторну (потужна іннервація носа забезпечує рефлекторні зв'язки);
- калориферну (зігрівання холодного повітря, що надходить ззовні, і збереження його температури за допомогою функції печеристих тіл);
- захисну (бар'єрну) (відіграє роль фільтра, що затримує пил, алергени й мікроорганізми за допомогою слизу і носових волосків);

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

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

Для кореспонденції: Бекетова Галина Володимирівна, доктор медичних наук, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, професор кафедри педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожичська, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: docbeketova59@gmail.com
For correspondence: Halyna V. Beketova, Corresponding member of the NAMS of Ukraine, MD, PhD, Professor of the Department of Pediatrics, children Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorogozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: docbeketova59@gmail.com

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

— мовленнєву (резонатор голосу, що надає звучності й індивідуального тембру);

— сприйняття запаху через комбінаторну схему кодування запахів периферичними ланками нюхового аналізатора, яку розшифрували Л. Бак і Р. Аксел, за що отримали Нобелівську премію 2004 року;

— зволожуючу (зволоження як повітря, так і війок високоспеціалізованого війчастого епітелію слизової оболонки носа і його пазух);

— видільну і секреторну (формує носовий секрет, або так звану носову ковдру — складне утворення з антибактеріальними й захисними властивостями, що складається з двох компонентів — верхнього шару щільного гелю та нижнього шару рідкого золю, у якому війки респіраторного епітелію здійснюють ритмічні поступальні рухи і транспортують слиз із захопленими домішками в напрямку глотки. Енергію рухової активності війок забезпечує аденозинтрифосфат (АТФ), що розщеплюється ферментом динейном (кальцій-магній-залежною АТФазою). Зміна фізіологічного співвідношення золю і гелю призводить до порушення функціонування мукоциліарного транспорту та очищення (кліренсу) носа [13].

Доведено, що чим менша за віком дитина, тим більше анатомо-фізіологічних особливостей вона має у зв'язку з незавершеністю морфологічного дозрівання і недосконалістю фізіологічних функцій носа. Так, малюки перших 6 місяців життя практично не можуть дихати через рот, оскільки відносно великий язик відтісняє надгортанник назад; у новонароджених відсутній верхній носовий хід, а середній і нижній розвинуті слабо; сформовані тільки верхньощелепні приносіві пазухи, а решта формуються пізніше; вузький просвіт носових ходів і хоан створює потужний аеродинамічний опір, що за наявності відносно широкої евстахієвої труби є причиною частішого ураження середнього вуха саме в дітей. Що стосується особливостей слизової оболонки носа і приносівих пазух у дітей, то для неї характерна фізіологічно підвищена в'язкість носового секрету за рахунок вищого рівня сіалових кислот з переважанням гелевого шару над золевим; відносно більша на одиницю площі слизової оболонки кількість келихоподібних клітин Гоблета (секретують муцини), що в поєднанні з фізіологічною ваготонією є основою підвищеної схильності маленьких дітей до гіперсекреції та набряку. А висока гідрофільність слизової оболонки за рахунок багатого кровопостачання на тлі недостатньо розвинутої печеристої тканини призводить до слабого зігрівання повітря і частішого порушення дихання через ніс у малюків [10].

Наслідками утрудненого носового дихання є порушення окиснювальних процесів в організмі, розлади функції центральної нервової, серцево-судинної систем і зовнішнього дихання (обмеження експерсії грудної клітки, недостатня вентиляція верхівок легень, зміна частоти дихання, зменшення рівня кисню в крові). Це призводить у грудних дітей до порушення сну, акту смоктання, зниження апетиту, підвищення внутрішньочерепного/венозного тиску і навіть до затримки психофізичного розвитку внаслідок гіпоксії.

У старших дітей при порушенні носового дихання відзначається зниження пам'яті та настрою, загальмованість, недостатня успішність в школі тощо. Дихання через рот не забезпечує механізмів контролю та обробки повітря, і це є причиною більш частих захворювань дихальної системи, що перебігають тяжче і зі значним ризиком розвитку ускладнень [11].

Причини, що призводять до утруднення носового дихання, різноманітні і часто пов'язані з так званим пересушуванням слизової оболонки носа, наприклад, в опалювальний сезон чи внаслідок кондиціонування повітря та використання деяких груп ліків (сечогінні, холінолітичні й антигістамінні препарати I покоління). Окрім цього, важливе значення має зригування і блювання в малюків, аденоїди, пухлини, сторонні предмети носової порожнини, структурні порушення носа (викривлення носової перетинки). Однак найчастішою причиною порушення носового дихання в дітей є алергічні й інфекційні ураження, зокрема гострі риносинусити, найсучасніші підходи до діагностики і лікування яких подані в консенсусному документі EPOS 2020, що базується на принципах доказової медицини [2].

Згідно з EPOS 2020 гострі риносинусити поділяють на вірусні, поствірусні й бактеріальні. В основі цієї трансформації лежить посилення набряку слизової оболонки в ділянці остеомаєтального комплексу і блокада співусть, що супроводжується відповідними клінічними проявами, обумовлюючи тяжкість і тривалість захворювання. Найчастіше в дитячому віці мають місце саме гострі вірусні риносинусити [7], у терапії яких важливе значення має назальний лаваж (промивання носової порожнини фізіологічним/гіпертонічним розчином шляхом розпилення) (рівень доказів 1b, ступінь рекомендацій A) [2].

Елімінаційна терапія за допомогою використання назального лаважу направлена на розрідження й видалення в'язкого секрету з поверхні миготливого епітелію слизової оболонки носа; звільнення її від інфекційних агентів, алергенів, продуктів клітинного розпаду і запальних субстанцій; відновлення умов функціонування мукоциліарного транспорту; зменшення набряку слизової оболонки порожнини носа й остеомаєтального комплексу з відновленням дренажної функції вивідних отворів пазух і створення оптимальних умов для реалізації дії назальних деконгестантів і топічних кортикоїдів [1, 6].

На сьогодні найбільш доречними для фізіологічного догляду за носовою порожниною вважаються препарати морської води, склад якої відповідає складу біологічних рідин макроорганізму. Природні макроелементи кальцій і магній необхідні для ефективного функціонування ферменту кальцій-магній-залежної АТФази, що розщеплює АТФ і забезпечує енергією високоспеціалізовані війчасті клітини епітелію носової порожнини і приносівих пазух; чинять протизапальну й антиалергічну дію. Мікро- та ультрамікроелементи йод, марганець, селен, хром і мідь нормалізують секрецію слизу, стимулюють синтез імуноглобулінів, інтерферону й лізоциму, зменшують прояви оксидативного стресу, а

природні солі натрію і магнію сприяють регенерації і захисту в'їчастого епітелію, покращують мукоциліарний транспорт та очищення слизової оболонки носа; запобігають формуванню біоплівки і трансформації гострого вірусного риносинуситу в поствірусний і бактеріальний [3].

На сьогодні в арсеналі лікаря є 5 інноваційних продуктів Маример® для очищення слизової оболонки носа на основі натуральної екологічно чистої морської води, від природи збагаченої макро-, мікро- та ультрамікроелементами з водоростей. Це ізотонічний розчин в одноразових флаконах-крапельницях для дітей (з 0 до 1 року) разом з аспіратором для очищення носиків немовлят; 2 аерозолі з ізотонічним розчином (для дітей від 1 до 12 років (Маример® бебі) і для дорослих та аерозоль з гіпертонічним розчином для дітей (з 1 року) і дорослих. Останній містить вищу концентрацію солі (2,2 %), ніж слизова оболонка носа, що є ізотонічною (0,9 %), і за рахунок різниці концентрації створює осмотичний тиск, коли надлишок рідини переходить зі слизової оболонки в носову порожнину, зменшуючи набряк і виявляючи ефект природного деконгестанту, до якого не формується звикання.

Перевагами цих препаратів є стерилізація методом багаторазової фільтрації, що дає можливість їх використання без антисептиків; інноваційна мікродифузійна система розпилення забезпечує зрошення всієї слизової оболонки носової порожнини, а мікродисперсне розпилення мікрокраплинами розміром 2–20 мкм забезпечує не лише її очищення, а й зволоження; спеціальний клапан запобігає потраплянню бактерій з порожнини носа до флакону; спрей Маример® бебі оснащений наконечником, що анатомічно відповідає носовим ходам немовляти й унеможливує їх травмування.

Отже, використання препаратів морської води Маример® дає можливість здійснювати безпечний фізіологічний догляд за слизовою оболонкою носа в нормі та при патології.

Анатомо-фізіологічні особливості дітей раннього віку при захворюванні на гострий вірусний риносинусит можуть стати причиною розвитку гострого середнього отиту (ГСО) — запалення слизової оболонки всіх повітряноносних порожнин середнього вуха, але перш за все — барабанної порожнини [9].

В Україні затверджено Клінічну настанову, засновану на доказах, і Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий середній отит» [8], згідно з якими причиною розвитку ГСО є низка вірусів (зокрема, вірус грипу, парагрипу), бактерії (пневмокок, мораксела, гемофілюс) і їх асоціації, що проникають у середнє вухо ринотубарним шляхом. Ось чому в маленьких дітей захворювання найчастіше виникає на фоні гострого вірусного риносинуситу.

Факторами ризику виникнення ГСО є: вік дитини від 6 до 24 місяців за рахунок анатомо-фізіологічних особливостей і недостатньо зрілих фізіологічних та імунологічних реакцій на інфекції; зригування в не-

мовлять; відсутність грудного вигодовування; денний догляд у великих групах (численні контакти з дітьми полегшують поширення вірусів і бактерій); вплив тютюнового диму (при курінні батьків дитини); чоловіча стать; недавнє застосування антибіотиків (ризик резистентної флори); пора року (осінь і зима); перенесений середній отит (ризик невдалого застосування антибіотика); супутня патологія (більший ризик у дітей з аденоїдами, риносинуситом, алергічним ринітом, синдромом Дауна, розщелиною піднебіння).

Діагностичними критеріями ГСО є гострий початок з раптовою появою одного симптому чи більше з числа специфічних (оталгія, зниження слуху, оторея), неспецифічних (гарячка, сонливість вдень, дратівливість, зниження апетиту, блювання, пронос) та отоскопічних симптомів (видимий випіт/рідина в середньому вусі, зміни світлового рефлексу, тьмяність/випинання барабанної перетинки) (рис. 1).

За ступенем тяжкості виділяють тяжкий і нетяжкий перебіг захворювання. При тяжкому варіанті у хворого будуть прояви інтоксикації, виражена, стійка оталгія тривалістю понад 48 годин, температура тіла ≥ 39 °C упродовж останніх 48 годин. При нетяжкому — відсутні прояви інтоксикації, оталгія тривалістю менше за 48 годин і температура тіла до 39 °C упродовж останніх 48 годин.

Алгоритм обстеження та ведення пацієнта з ГСО подано на рис. 2 [8].

Лікар першого контакту має пам'ятати, що пацієнти з ГСО мають тенденцію до самоодужання, що дозволяє застосовувати тактику уважного спостереження у більшості випадків. Тактика полягає в призначенні симптоматичного лікування і ретельному спостереженні за станом пацієнта протягом 1–2 діб. При поліпшенні стану продовжують симптоматичне лікування, а за відсутності ефекту чи погіршенні стану хворого призначають антибіотики. Коли обирають тактику уважного спостереження, то план первинного лікування включає обговорення прийнятого рішення з батьками дитини, забезпечення контрольного візиту та можливості призначити антибіотик, якщо стан пацієнта по-



Рисунок 1. Отоскопія: виражена гіперемія та випинання барабанної перетинки при гострому середньому отиті



Рисунок 2. Алгоритм обстеження і ведення пацієнта з гострим середнім отитом

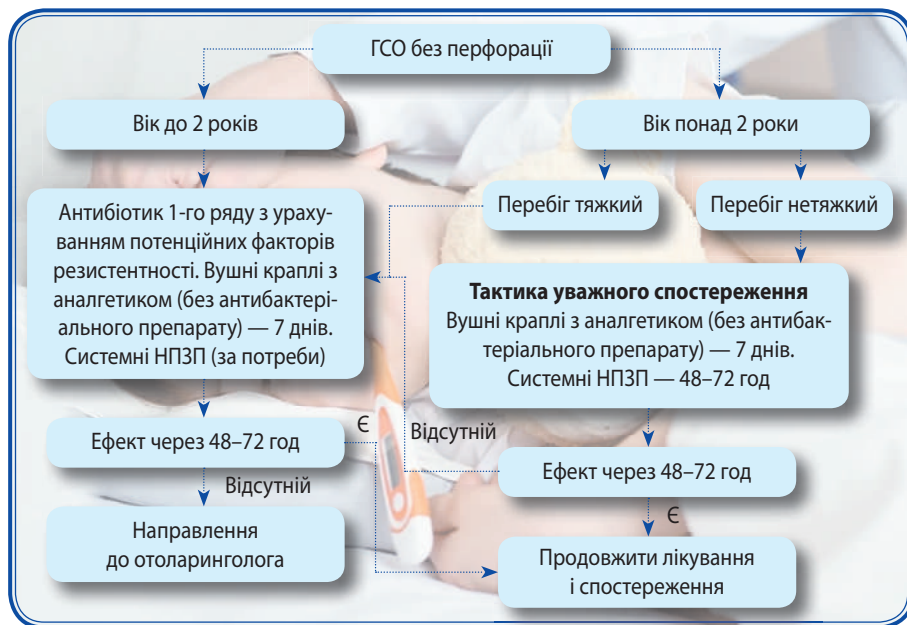


Рисунок 3. Алгоритм ведення дітей з гострим середнім отитом без перфорації барабанної перетинки лікарями первинної медичної допомоги

гіршується або не покращується протягом 48–72 годин від початку ГСО. Якщо ГСО виникає на тлі фонові патології (гострий риносинусит, алергічний риніт, інфекційні хвороби тощо), медична допомога надається відповідно до встановленого діагнозу.

Алгоритм ведення дітей з гострим середнім отитом без перфорації лікарями первинної медичної допомоги поданий на рис. 3 [8].

Отже, у менеджменті болю у вусі при гострому середньому отиті основним є знеболювання з використанням як системних нестероїдних протизапальних компонентів (ібупрофен) та анальгетиків (парацетамол

[12], так і місцевих анальгетиків і протизапальних засобів (вушні краплі з лідокаїном і феназоном). Таким знеболюючим розчином у вигляді вушних крапель для місцевого лікування захворювань середнього вуха, що супроводжуються болем, за умови інтактною барабанної перетинки є оригінальний французький препарат Отипакс®, який на сьогодні визнаний експертом у знятті вушного болю. Він містить місцевий анестетик лідокаїн 0,64 г (4%) і протизапальний засіб феназон 0,16 г (1%). За рахунок синергічної подвійної (знеболювальної та протизапальної) дії після закапування розчину вже через 5 хвилин відзначається зменшення почервоніння барабанної перетинки і зменшення болю у вусі. Препарат не містить антибіотик, тому відсутній ризик ототоксичності. Отипакс® безпечний для застосування в дітей з 1 місяця життя при інтактній барабанній перетинці і використовується більше ніж у 50 країнах світу протягом 40 років. Препарат має потужну доказову базу щодо ефективності й безпеки при симптоматичному лікуванні баротравматичного і гострого середнього отиту і рекомендований AFSSAPS (Французькою агенцією санітарно-гігієнічної безпеки медичної продукції) і SPILF (Французьким товариством інфекційних захворювань), тому завжди буде в нагоді в домашній аптечці як дитини, так і дорослого.

Список літератури

1. CDC.gov. Centers for Disease Control and Prevention. Safe Ritual Nasal Rinsing. Archived from the original on 18 June 2019. Retrieved 17 May 2020.
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 Rhinology. 2020 Suppl. 29. 1-464.
3. FDA. Is Rinsing Your Sinuses Safe? 2017. Archived from the original on 4 January 2019.
4. Frey L. The Essential Role of the Com in the Management of Sleep-Disordered Breathing: A Literature Review and Discussion. The International Journal of Orofacial Myology. Int. J. Orofacial Myology. 2014. 40. 42-55. doi: 10.52010/ijom.2014.40.1.4.

5. Gross T. *How The 'Lost Art' Of Breathing Can Impact Sleep And Resilience*. National Public Radio (NPR)/Fresh Air. 27 May 2020. Retrieved 23 June 2020.

6. Hermelingmeier K.E., Weber R.K., Hellmich M., Heubach C.P., Mösges R. *Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis*. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2012. 26(5). e119-125. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3787. ISSN: 1945-8932. PMC: 3904042.

7. Popovych V.I., Beketova H.V., Koshel I.V. et al. *An open-label, multicentre, randomised comparative study of efficacy, safety and tolerability of the 5 plant-extract BNO 1012 in the Delayed Antibiotic Prescription Method in children, aged 6 to 11 years with acute viral and post-viral rhinosinusitis*. *American Journal of Otolaryngology*. 2020. 41(5). 102564. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102564.

8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 688 від 9.04.2021 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий середній отит».

9. Rosenfeld R.M., Shin J.J., Schwartz S.R., Coggins R., Gagnon L., Hackell J.M. et al. *Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update)*. *Otolaryngology — Head and Neck Surgery*. 2016. 154 (Suppl. 1). S1-S41. doi: 10.1177/0194599815623467. PMID 26832942. S2CID 33459167.

10. Saladin K. *Anatomy & physiology: the unity of form and function*. 6th ed. McGraw-Hill, 2012. P. 593-595. ISBN 0073378259.

11. Schwartz J.S., Tajudeen B.A., Kennedy D.W. *Diseases of the nasal cavity*. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019. 164. 285-302. doi: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00018-6. ISBN: 978-0-444-63855-7. PMC: 7151940. PMID: 31604553.

12. Sjoukes A., Venekamp R.P., van de Pol A.C., Hay A.D., Little P., Schilder A.G., Damoiseaux R.A. *Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children*. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. 12. CD011534. doi: 10.1002/14651858.CD011534.pub2. hdl: 1983/674e6e70-25c3-4193-8eba-a6a4c0cad1a0. PMC: 6463789. PMID: 27977844.

13. Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Forty-first ed. Elsevier, 2016. P. 556-565. ISBN: 978-0-7020-5230-9.

14. Turowski J. *Should You Breathe Through Your Mouth or Your Nose?* Cleveland Clinic, 2016. Retrieved 28 June 2020.

15. *Yogic Breathing: A Study Guide*. Himalayan Institute of Yoga Science and Philosophy. 2017. <https://himalayaninstitute.org/online/yogic-breathing-study-guide>. Retrieved 26 June 2020.

Отримано/Received 30.07.2023

Рецензовано/Revised 22.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 06.09.2023 ■

Information about author

Halyna V. Beketova, Corresponding member of the NAMS of Ukraine, MD, PhD, Professor of the Department of Pediatrics, children Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docbeketova59@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>

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.

H.V. Beketova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Effective care of nasal cavity in children in norm and pathology: is it possible to prevent complications?

Abstract. The article discusses the physiological significance of nasal breathing for maintaining human health. We review the main functions of the nose and paranasal sinuses, and their anatomical and physiological features in children. Causes that lead to the disorders of nasal breathing and their effects in infants and children of the older age are described, and approaches to the treatment of acute viral rhinosinusitis are considered from the perspective of evidence-based medicine according to EPOS 2020. Modern data on the benefits of nasal lavage for physiological care of the nasal cavity in children are

presented, as well as the mechanisms of action of innovative sea water preparations Marimer used for nasal irrigation in normal and pathological conditions to prevent acute otitis media. The article provides information about the causes of acute otitis media, criteria for its diagnosis and modern approaches to treatment using “watch and see” strategy and local pain relief with the original drug Otipax.

Keywords: nasal cavity; physiological care; children; nasal lavage; sea water; acute rhinosinusitis; acute otitis media; otalgia; local anesthesia

Урсофальк

Урсодезоксихолева кислота

**ОРИГІНАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ УДХК
З ДОВЕДЕНОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ
ТА БЕЗПЕКОЮ¹⁻⁸**

ДОЗУВАННЯ ТА ТРИВАЛІСТЬ ТЕРАПІЇ УРСОФАЛЬКОМ

При захворюваннях біліарного тракту¹⁻⁶:



ДИСКІНЕЗІЯ ЖОВЧНОГО МІХУРА

- 5–7 мг/кг маси тіла на добу
- курсами по 1–3 місяці



ХРОНІЧНИЙ БЕЗКАМ'ЯНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

- 5–7 мг/кг маси тіла на добу
- курсами по 1–3 місяці



БІЛІАРНИЙ СЛАДЖ

- 8–10 мг/кг маси тіла на добу
- курсами по 3–6 місяців



ХОЛЕСТЕРОЗ ЖОВЧНОГО МІХУРА

- 10–15 мг/кг маси тіла на добу
- 6–12 місяців та більше



ЖКХ (ЖОВЧНОКАМ'ЯНА ХВОРОБА)

- 10–15 мг/кг маси тіла на добу
- 6–18 місяців



ПОСТХОЛЕЦИСТЕКТОМІЧНИЙ СИНДРОМ

- 5–7 мг/кг маси тіла на добу
- курсами по 1–3 місяці



БІЛІАРНИЙ РЕФЛЮКС

- по 1 капсулі 250 мг на ніч
- від 10–14 днів до 2 місяців



ПРОФІЛАКТИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

- 8–15 мг/кг на день
- безперервно на довгий час

При захворюваннях печінки¹⁻⁸:



ПЕРВИННИЙ БІЛІАРНИЙ ЦИРОЗ

- 13–15 мг/кг маси тіла на добу
- постійно



ПЕРВИННИЙ СКЛЕРОЗУЮЧИЙ ХОЛАНГІТ

- 15–25 мг/кг маси тіла на добу
- постійно



АЛКОГОЛЬНА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ

- 13–15 мг/кг маси тіла на добу
- 6 місяців



ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ

- 10 мг/кг маси тіла на добу
- 6–12 місяців та більше



НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

- 13–15 мг/кг маси тіла на добу
- 12 місяців та більше



УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ МУКОВІСЦИДОЗІ

- 20–40 мг/кг маси тіла на добу
- постійно



ВНУТРІШНЬОПЕЧІНКОВИЙ ХОЛЕСТАЗ ВАГІТНИХ

- 5–20 мг/кг маси тіла на добу, на 1–3 прийоми
- три тижні



ПРОФІЛАКТИКА ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ

- 250–750 мг на день
- безперервно на довгий час

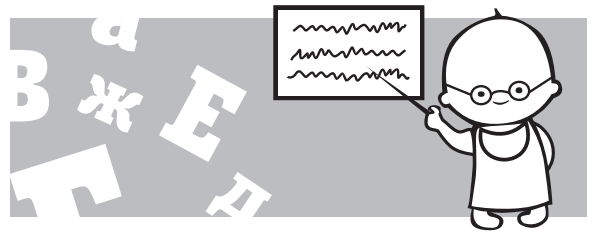


- Зменшує симптоматику¹⁻³
- Сповільнює прогресування¹
- Захищає від ускладнень²
- Збільшує тривалість життя³

¹Shi J et al. Am J Gastroenterol. 2006; 101(7):1529–38; ²Lindor KD et al. Mayo Clinic Proc. 1997; 72:1137–40; ³Parés A et al. Gastroenterology. 2006;130(3): 715–20; ⁴Tarao K, Fujiyama S, Okawa S, Miyakawa K, Tamai S, Hirokawa S, et al. Ursodeoxycholic acid is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(1):164–9; ⁵Itoh S, Kono M, Akimoto T. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. Clin Exp Dermatol. 2007;32(4):398–400; ⁶Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. Hepatol Res. 2008;38(2):123–31; ⁷Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2006;26(3):350–2; ⁸Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(9):783–8.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ПРОФЕСІЙНІЙ ДІЯЛЬНОСТІ.
УРСОФАЛЬК капсули по 250 мг; по 10 капсул у блистері; по 1 блистеру в коробці з картону; по 25 капсул у блистері, по 2 або 4 блистери в коробці з картону; РП № UA/3746/02/01, термін дії реєстраційного посвідчення необмежений з 07.10.2020. Має протипоказання та побічні реакції. **УРСОФАЛЬК таблетки**, вкриті глірковою оболонкою, по 500 мг; по 25 таблеток у блистері, по 1, 2 або 4 блистери в картонній коробці, РП № UA/3746/03/01, термін дії реєстраційного посвідчення необмежений з 18.11.2020. Має протипоказання та побічні реакції. **УРСОФАЛЬК суспензія** оральна, 250 мг/5 мл; по 250 мл у скляній пляшці; по 1 пляшці разом з 1 міримим стаціонарником в картонній коробці, РП № UA/3746/01/01, термін дії реєстраційного посвідчення необмежений з 07.10.2020. Має протипоказання та побічні реакції. Виробник: Діо-Фальк Фарма ГмБХ, Німеччина. Ексклюзивний представник в Україні: «Альпен Фарма АГ» (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія. Ексклюзивний дистрибутор: ПРАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30-А, м. Київ, Гуща-Водича, Україна, 04075; телефон: (044) 401-81-03. Якщо ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції і/або маєте запитання стосовно медичної інформації і/або скарги на якість лікарського засобу, будь ласка, надсилайте листа на електронну адресу: pharmaco vigilance-ua@alpenpharma.com. Інформація подана скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосовувати або призначати препарат.





Біліарний сладж-синдром, індукований цефалоспоридами, у дітей: клініко-діагностичні маркери, тактика лікування

Резюме. Біліарний сладж може виникнути при прийомі лікарських препаратів (оральні контрацептиви, цефалоспорины, октреотид, фуросемід, клофібрат, морфін, препарати кальцію тощо). Зокрема, 30–40 % препарату цефтріаксон, який широко застосовується в стаціонарній педіатричній практиці, екскретується з жовчю, з усіх побічних ефектів препарату 5–15 % припадає на біліарний сладж. Механізм виникнення цефтріаксоніндукованого біліарного сладжу зумовлений тим, що цефтріаксон конкурує із білірубінном за альбумін, що індукує підвищення в крові некон'югованого білірубіну. У жовч препарат потрапляє у вигляді двовалентного аніону, зв'язується із кальцієм у цефтріаксон-кальцієві комплекси із включеннями кристалів холестеролу моногідрату та гранул білірубінатів. У пацієнтів, що приймали цефалоспорины, при появі скарг з боку шлунково-кишкового тракту обов'язковим є УЗД-скринінг. Діти, які мають обтяжену спадковість з жовчнокам'яної хвороби, фактори ризику, мають проходити УЗД-скринінг на 10-й день та через 1 місяць після лікування цефалоспоридами навіть за відсутності скарг. Призначення урсодезоксихолевої кислоти призводить до значного регресу клінічної симптоматики біліарного сладжу та об'єктивних ознак УЗД у 2/3 дітей через 2 місяці.

Ключові слова: діти; біліарний сладж; цефалоспорины; лікування

Вступ

Жовчнокам'яна хвороба — це довготривалий багатоступеневий процес, при якому відмічаються зміни метаболізму, фізико-хімічного складу жовчі, зниження скоротливості жовчного міхура (ЖМ), що призводить до збільшення літогенності жовчі та наступного каменеутворення [1]. Збільшення літогенності жовчі в дітей найчастіше проявляється порушенням співвідношення холестерину, жовчних кислот і фосфоліпідів у її складі. При перевищенні рівня холестерину жовч не підтримується в солюбілізованому стані і, отже, здатна до збереження у вигляді кристалів моногідрату холестерину, створюючи основу для утворення біліарного сладжу, що становить першу стадію жовчнокам'яної хвороби [2, 5].

Біліарний сладж (*biliaris* (лат.) — жовчний, *sludge* (англ.) — осад; син.: мікролітіаз, псевдолітіаз, біліарний осад, щільна жовч) — це неоднорідність жовчі, що

представлена суспензією рідких кристалів моногідрату холестерину або гранул кальцію білірубінату в суміші муцину і білка жовчного міхура, що включає щільні структури розмірами від 0,01 до 5 мм без акустичної тіні за даними УЗД [4].

Типова для біліарного сладжу преципітація холестерину у дітей відбувається при перевантаженні ним водорозчинних змішаних міцел жовчних кислот та нестабільних фосфоліпідних міхурців при надмірній секреції холестерину в жовч, зменшенні секреції в жовч ендогенних розчинників холестерину (жовчних кислот) та фосфоліпідів, застої жовчі в жовчному міхурі [6].

Етапи формування біліарного сладжу включають перенасичення жовчі холестерином, дисбаланс про- і антинуклеарних факторів, нуклеацію та преципітацію кристалів холестерину та агрегацію кристалів у мікроліти з їхнім подальшим розвитком.

Білярний сладж за даними УЗД включає такі варіанти: мікролітіаз, замазкоподібну жовч та замазкоподібну жовч із мікролітами [5–7]. За складом білярний сладж може містити кристали холестерину моногідрату в поєднанні з муцином, сполуки кальцію або гранули пігментів, які містять білірубін.

До числа факторів, що детермінують розвиток білярного сладжу в дитини, відносяться пролонгована фізіологічна жовтяниця з підвищенням у складі жовчі рівня вільного білірубину, штучне вигодовування й не своєчасне введення прикорму в дітей раннього віку; стрес, захворювання травного тракту (цироз печінки, вірусні гепатити, пігментні гепатози, гіпомоторика жовчного міхура, спазм сфінктера Одді, резекція тонкої кишки або її захворювання тощо), недостатнє надходження мікроелементів і жовчогінних продуктів натурального походження, ожиріння, низькокалорійна дієта, дегідратація, порушення моторної функції, запалення стінок та звуження вивідної протоки жовчного міхура, застосування парентерального й зондового харчування, ендокринні захворювання, інфекції, гемоліз, харчова алергія тощо [8]. Поза тим, розвиток білярного сладжу може запустити прийом певних лікарських препаратів (оральні контрацептиви, цефалоспорини, октреотид, фуросемід, клофібрат, морфін, препарати кальцію тощо), що призводять до перенасичення жовчі кальцієм та/або холестерином, у результаті чого спостерігається зниження моторики жовчного міхура й поява осаду [8–13].

Цефтріаксон — напівсинтетичний парентеральний, стійкий до бета-лактамаз цефалоспорин третього покоління, представлений у США з 1984 року. Він широко застосовується в стаціонарній педіатричній практиці різних країн світу. 60–70 % препарату виводиться незміненими із сечею, решта екскретується з жовчю. У препарату відносно небагато побічних ефектів, один з яких — білярний сладж (5–15 %).

Механізм виникнення цефтріаксоніндукованого білярного сладжу зумовлений тим, що цефтріаксон конкурує із білірубіном за альбумін, що індукує підвищення в крові некон'югованого білірубину. У жовч препарат потрапляє у вигляді двовалентного аніону, зв'язується із кальцієм в цефтріаксон-кальцієві комплекси із включеннями кристалів холестерину моногідрату та гранул білірубінатів [3–6, 15].

Феномен псевдолітіазу при застосуванні цефтріаксону діагностується за допомогою УЗД (чутливість методу — 13–65 %, специфічність — 96 %). На УЗД преципітати створюють високоамплітудну ехогенність з постакустичними тінями, що нагадують жовчні камені.

Доведений дозозалежний ефект цефтріаксону у виникненні білярного сладжу. Тому він частіше виникає в дітей, оскільки діти отримують пропорційно вищі дози, ніж дорослі, внаслідок дозування на масу тіла.

Зазвичай білярний сладж при застосуванні цефтріаксону виникає на 3–22-й день від початку терапії та в більшості випадків є оборотним процесом: зникає самостійно в середньому на 15-й день (2–63-й день) після закінчення введення препарату. У 8–32 % випадків білярний сладж, індукований застосуванням цеф-

тріаксону, трансформується в жовчнокам'яну хворобу [3, 5, 6]. Утім, при адекватному консервативному лікуванні можлива повна елімінація сладжу, що дозволяє запобігти прогресуванню захворювання та уникнути оперативного втручання в майбутньому.

Незалежно від етіологічного чинника патогенетичним підходом до медикаментозної корекції білярного сладжу є зниження синтезу холестерину в гепатоциті; збільшення видалення холестерину з жовчі; відновлення скорочувальної функції жовчного міхура [5, 7, 14, 15]. Усім цим вимогам відповідає урсодезоксихолева кислота (УДХК). УДХК — це гідрофільна жовчна кислота, що поповнює пул жовчних кислот до 60 %, конкуруючи з токсичними жовчними кислотами, здатна гальмувати процес розвитку сладжу через зниження насичення жовчі холестерином, уповільнення всмоктування холестерину в кишечнику, утворення рідких кристалів з холестерином. Поряд з літолітичною дією УДХК має антихолестатичний, холеретичний, цито-/гепатопротекторний, антиапоптический, імуномодуючий, гіпохолестеринемічний, антифібротичний, антиоксидантний, антинеопластичний ефекти [22]. Прийом УДХК зумовлює підвищення бактерицидності жовчі й кишкового вмісту, зменшення бродильної й гнильної диспепсії, забезпечує метаболічний ефект, сприяючи зниженню сироваткового рівня глюкози, інсуліну й індексу НОМА, регулює метаболізм ліпідів, гомеостаз жовчних кислот, а також проліферацію й диференціацію холангіоцитів [1, 14–21].

Мета дослідження: проаналізувати клініко-діагностичні критерії цефтріаксоніндукованого білярного сладжу у дітей та ефективність його корекції шляхом застосування препарату УДХК.

Матеріали та методи

Було обстежено 35 дітей віком від 7 до 17 років (середній вік $12,4 \pm 2,9$ року), що отримували лікування цефалоспоринами II–III поколінь протягом 7–10 днів (середня тривалість $7,9 \pm 1,8$ дня), у вікових дозах, від 1 до 4 курсів в анамнезі впродовж року, яким за даними УЗД було діагностовано білярний сладж. У дослідження включали пацієнтів, яким діагноз білярного сладжу був вперше встановлений упродовж 1 місяця від часу закінчення курсу антибіотикотерапії. У дітей оцінювали динаміку клінічної симптоматики, лабораторних показників (рівень білірубину, трансаміназ, тимолову пробу) та дані УЗД до та після прийому препарату УДХК. Препарат УДХК застосовували в дозі 10 мг/кг/добу в 2 прийоми всередину, протягом 2 місяців.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася із застосуванням програми Statistica v. 10. Для аналізу критичний рівень значущості (p) приймався за $< 0,05$.

Результати та обговорення

Серед дітей досліджуваної групи було 16 хлопчиків та 19 дівчаток. У сільській місцевості проживало 2/3 дітей, у місті — 1/3. Фактори ризику були виявлені у більшій частині дітей (62,9 %). Найчастіше зустрічались обтяжена спадковість із жовчнокам'яної хвороби

по жіночій лінії (45,7 %), дієта з переважанням молочних продуктів, смажених страв (51,4 %), із застосованих цефалоспоринових частіше призначався цефтріаксон (69,2 %).

Серед скарг у дітей з біліарним сладжем перед лікуванням найчастіше зустрічались біль у мезогастрії (82,9 %), не пов'язаний з прийомом їжі, спастичного характеру біль у правому підребер'ї (14,3 %), ниючий біль у правому підребер'ї (54,3 %), нудота (54,3 %), знижений апетит (60,0 %), тяжкість у правому підребер'ї (54,3 %), відчуття гіркоти (22,9 %), схильність до запорів (17,1 %).

У 60,0 % дітей об'єктивно визначали обкладений білим нальотом язик, у 37,1 % — жовтим. При пальпації у 80,0 % спостерігалась болючість у правому підребер'ї, слабопозитивні міхурові симптоми (54,3 %), чутливість нижнього краю печінки (25,7 %), болючість по ходу товстого кишечника (7,0 %).

У біохімічному аналізі крові змін у показниках білірубину не відмічено. У 4 (11,4 %) пацієнтів мали місце незначно підвищені рівні трансаміназ: АЛТ до 1,5 норми, АСТ до 2 норм. Підвищена тимолова проба була у 6 дітей (17,1 %).

При проведенні УЗД жовчного міхура та жовчовивідних шляхів у 17,1 % випадків вияв-

лено густу замазкоподібну жовч, у 82,9 % — крупнодисперсний осад, у 22,9 % — ущільнення стінки жовчного міхура та у 22,9 % — жовчних ходів, у 31,4 % — перибіліарну інфільтрацію. Мікролітіазу та холелітіазу не виявляли (рис. 1).

У результаті проведеного курсу лікування відмічалась позитивна динаміка клінічної симптоматики, об'єктивних даних, результатів біохімічного аналізу крові та даних УЗД (табл. 1).

Після двох місяців лікування такі симптоми, як нудота, відчуття гіркоти, тяжкість та спастичний характер болю в правому підребер'ї, жовтизна язика, болючість при пальпації в правому підребер'ї та по ходу товстого кишечника, в обстежених дітей не визначались. Про-

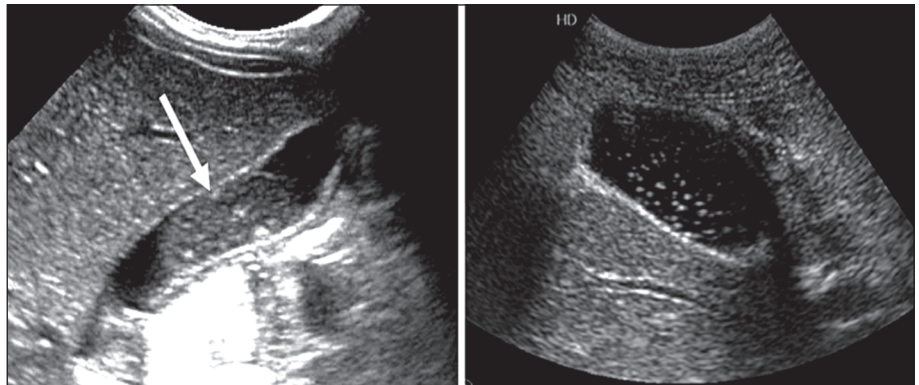


Рисунок 1. Високоехогенний крупнодисперсний осад у просвіті жовчного міхура у пацієнта Р., 12 років, на 20-й день після 7-денного лікування цефтріаксоном

Таблиця 1. Динаміка основних симптомів цефалоспориніндукованого біліарного сладжу до та після лікування препаратом УДХК (%)

Симптом	До лікування	Після лікування	P
Нудота	54,3	0,0	0,05
Відчуття гіркоти	22,9	0,0	0,05
Знижений апетит	60,0	8,5	0,05
Тяжкість у правому підребер'ї	54,3	0,0	0,05
Біль у мезогастрії	85,7	15,4	0,05
Спастичний біль у правому підребер'ї	14,3	0,0	0,05
Ниючий біль у правому підребер'ї	54,3	14,3	0,05
Запори	17,4	5,7	0,05
Обкладений білим нальотом язик	60,0	14,3	0,05
Обкладений жовтим нальотом язик	37,1	0,0	0,05
Болючість при пальпації у правому підребер'ї	80,0	0,0	0,05
Міхурові симптоми при пальпації	54,2	5,7	0,05
Болючість при пальпації по ходу товстого кишечника	20,0	0,0	0,05
Підвищений рівень трансаміназ	11,4	0,0	0,05
Нормальна картина УЗД	0,0	60,0	0,05
Осад у ЖМ	82,9	28,6	0,05
Замазкоподібна жовч	17,1	0,0	0,05
Ущільнення жовчних ходів	22,9	0,0	0,05
Ущільнення стінки жовчного міхура	22,9	8,6	0,05
Перибіліарна інфільтрація	31,4	0,0	0,05

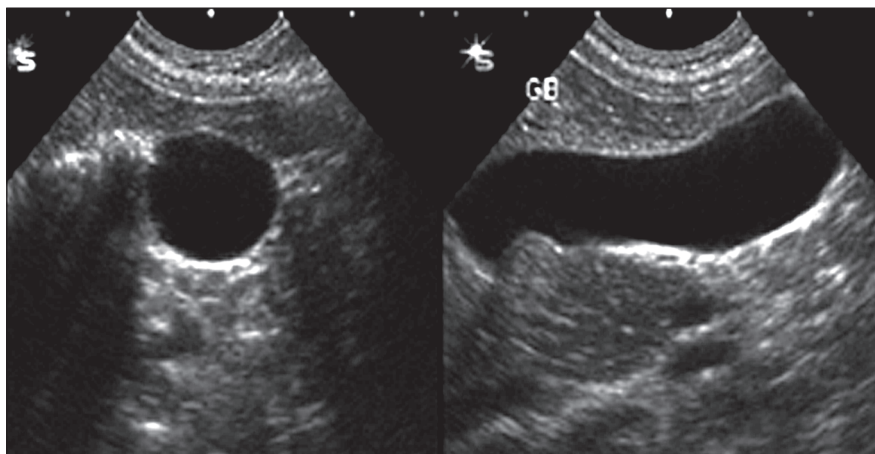


Рисунок 2. УЗД-картина жовчного міхура у пацієнта Р., 12 років, із цефалоспориніндукованим біліарним сладжем через 2 місяці після лікування препаратом УДХК

те у частини дітей усе ж зберігались знижений апетит (8,5 %), біль у мезогастрії (15,4 %), ниючий характер болю в правому підбер'ї (14,3 %), запори (5,7 %), обкладеність язика білим нальотом (14,3 %) та позитивні міхурові симптоми при пальпації (5,7 %).

При проведенні біохімічного аналізу крові відмічалась позитивна динаміка. У всіх дітей після лікування нормалізувалися показники трансаміназ та тимолової проби.

При проведенні контрольного УЗД нормальна картина спостерігалась у 60,0 % випадків, у решти відмічався дрібнодисперсний осад (28,6 %), ущільнення стінки жовчного міхура (8,6 %) або їх комбінація.

На рис. 2 наведена УЗД-картина пацієнта Р., 12 років, з біліарним сладжем після 2-місячного курсу прийому УДХК.

Висновки

Отже, прийом цефалоспоринів викликає низку суб'єктивних та об'єктивних симптомів ураження біліарного тракту, а саме: диспептичні симптоми, біль у мезогастрії та в правому підбер'ї, болючість при пальпації в правому підбер'ї та появу крупнодисперсного осаду, ущільнення стінки жовчного міхура та жовчних ходів за даними УЗД. УДХК — ефективний препарат для лікування пацієнтів із цефалоспориніндукованим сладжем. Призначення УДХК призводить до значного регресу клінічної симптоматики та об'єктивних УЗД-змін. Застосування курсу УДХК є патогенетично обґрунтованим не тільки в лікуванні біліарного сладжу, вона також може використовуватися з метою запобігання розвитку жовчнокам'яної хвороби. У пацієнтів, що приймали цефалоспорини, при появі скарг з боку шлунково-кишкового тракту обов'язковим є УЗД-скринінг. Діти, які мають обтяжену спадковість із жовчнокам'яної хвороби, фактори ризику, мають проходити УЗД-скринінг на 10-й день та через 1 місяць після лікування цефалоспоринами навіть за відсутності скарг.

Конфлікт інтересів. Не заявлено.

Список літератури

1. Белоусова О.Ю., Волошина Л.Г., Ганзій О.Б., Бабаджанян О.М., Слободянюк О.Л. Досвід використання урсодезоксихолевої кислоти в терапії біліарного сладжу в дітей. *Zdorov'e rebenka*. 2018. 13(Suppl 1). S41-S49. doi: 10.22141/2224-0551.13.0.2018.131177.
2. Марушко Ю.В., Тодыка Ю.И. Использование урсодезоксихолевой кислоты у детей с нарушением коллоидного состава желчи. *Современная педиатрия*. 2014. № 5(61). С. 135-139.
3. Cotton P.B., Elta Gr.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazzari E.S. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016 May. 150(6). 1420-1429.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
4. Ko C.W., Lee S.P. Biliary sludge and cholecystitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2003 Jun. 17(3). 383-96. doi: 10.1016/S1521-6918(03)00026-X.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J. Hepatol*. 2016 Jul. 65(1). 146-181. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
6. Jünger C., Kullak-Ublick G.A., Jünger D. Gallstone disease: Microlithiasis and sludge. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2006. 20(6). 1053-62. doi: 10.1016/j.bpg.2006.03.007.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J. Hepatol*. 2009 Aug. 51(2). 237-67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
8. Brumbaugh D., Mack C. Conjugated hyperbilirubinemia in Children. *Pediatr. Rev*. 2012 Jul. 33(7). 291-302. doi: 10.1542/pir.33-7-291.
9. Zavhorodnya N.Yu., Lukianenko O.Yu., Yahmur V.B., Konenko I.S. Gallbladder function and hepatic structural changes in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterologia*. 2016. (60). 38-43. doi: 10.22141/2308-2097.2.60.2016.74731. (in Ukrainian).
10. Shiu T.Y., Huang H.H., Lin H.H., et al. Restriction fragment length polymorphism effectively identifies exon 1 mutation of UGT1A1 gene in patients with Gilbert's Syndrome. *Liver Int*. 2015 Aug. 35(8). 2050-6. doi: 10.1111/liv.12785.
11. Nobili V., Alisi A., Raponi M. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Preventive and therapeutic value of lifestyle intervention. *World J. Gastroenterol*. 2009 Dec 28. 15(48). 6017-22. doi: 10.3748/wjg.15.6017.
12. Pacifico L., Anania C., Martino F., et al. Management of metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2011 Jun. 21(6). 455-66. doi: 10.1016/j.numecd.2011.01.011.
13. Babadzhanyan O.M., Shutova O.V., Voloshyna L.G., Hanzii O.B., Kaafarani A., Slobodianiuk O.L. Gilbert's syndrome targeted therapy. *Zdorov'e rebenka*. 2017. 12(2.1). 219-224. doi: 10.22141/2224-0551.12.2.1.2017.100984. (in Ukrainian).
14. Ministry of Health of Ukraine. Order No 59, dated 29 Jan, 2013: On approval of unified clinical protocols of medical care for children with diseases of the digestive system. Available from: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130129_0059.html.
15. Paumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic Acid in Cholestatic Liver Disease: Mechanisms of Action and Therapeutic Use Revisited. *Hepatology*. 2002 Sep. 36(3). 525-31. doi: 10.1053/jhep.2002.36088.

16. Guarino M.P., Cocca S., Altomare A., Emerenziani S., Cicola M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J. Gastroenterol.* 2013 Aug 21. 19(31). 5029-34. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5029.
17. Ikegami T., Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatol. Res.* 2008. 38(2). 123-31. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00297.x.
18. Kumar D., Tandon R.K. Use of ursodeoxycholic acid in liver diseases. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001 Jan. 16(1). 3-14. doi: 10.1046/j.1440-1746.2001.02376.x.
19. Pustl T., Beuers U. Ursodeoxycholic acid treatment of vanishing bile duct syndromes. *World J. Gastroenterol.* 2006 Jun 14. 12(22). 3487-95. doi: 10.3748/wjg.v12.i22.3487.
20. Cheng K., Ashby D., Smyth R.L. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017 Sep 11. 9. CD000222. doi: 10.1002/14651858.CD000222.pub4.
21. Gamboa A., Tian C., Massaad J., Reshamwala P., Cai Q. The Therapeutic Role of Ursodeoxycholic Acid in Digestive Diseases. *Ann. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. 1(2). 43-49.
22. Wang J.Y., Wu S.D. Chapter 55: Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Liver Diseases. In: Muriel P, editor. *Liver Pathophysiology*. UK, London: Academic Press is an imprint of Elsevier; 2017. 767-779 pp. doi: 10.1016/B978-0-12-804274-8.00055-2.

Отримано/Received 01.08.2023

Рецензовано/Revised 04.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 19.09.2023 ■

Information about authors

Tamara Berezna, PhD, Associate Professor at the Department of pediatric diseases, Academic and Research Institute of Postgraduate Education of Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2252-7175>

Olga Synoverska, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatric diseases, Academic and Research Institute of Postgraduate Education of Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1072-3782>

Nadiia Fomenko, PhD, Associate Professor at the Department of pediatric diseases, Academic and Research Institute of Postgraduate Education of Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6992-9182>

Conflict of interests. Not declared.

T.G. Berezna, O.B. Synoverska, N.M. Fomenko

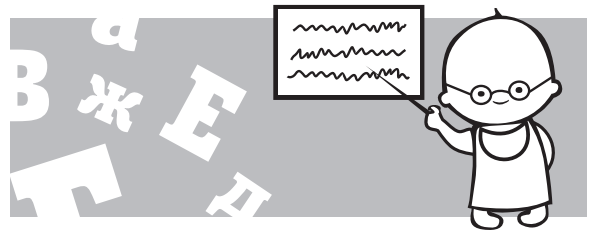
Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education of the Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Biliary sludge syndrome induced by cephalosporins in children: clinical and diagnostic markers, management

Abstract. Biliary sludge can occur when taking medicines (oral contraceptives, cephalosporins, octreotide, furosemide, clofibrate, morphine, calcium preparations, etc.). In particular, 30–40 % of ceftriaxone, which is widely used in pediatric inpatient practice, is excreted with bile, 5–15 % of all side effects of the drug are due to biliary sludge. The mechanism of ceftriaxone-associated biliary sludge is due to the fact that ceftriaxone competes with bilirubin for albumin, which induces an increase in unconjugated bilirubin in the blood. The drug enters the bile in the form of a divalent anion, binds to calcium in ceftriaxone-calcium complexes with inclusions

of cholesterol monohydrate crystals and bilirubinate granules. In patients taking cephalosporins, when complaints from the gastrointestinal tract appear, ultrasound screening is mandatory. Children with a family history of gallstone disease and risk factors should undergo ultrasound screening on the 10th day and 1 month after treatment with cephalosporins, even in the absence of complaints. The administration of ursodeoxycholic acid leads to a significant regression of clinical symptoms of biliary sludge and objective ultrasound signs in 2/3 of children after 2 months.

Keywords: children; biliary sludge; cephalosporins; treatment



УДК 616.34-008.87-053.2

Бекетова Г.В.¹, Брюханова Т.О.², Литкін Д.В.³

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

²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

³Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Біоентеросептики — наступний виток еволюції засобів для підтримки нормальної мікрофлори кишечника

Резюме. У статті наведені сучасні дані щодо мікробіому людини та його ролі в збереженні здоров'я та формуванні захворювань. Надані характеристики пробіотичних мікроорганізмів, що входять до складу класичних пробіотиків на основі представників родів *Saccharomyces*, *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, охарактеризовані їх лімітуючі фактори. Обґрунтований інноваційний підхід щодо відновлення домінантної здорової мікрофлори — використання тих принципово нових протимікробних засобів, що містять сертифіковані, безпечні для людини й екосистем, спеціально відібрані пробіотичні мікроорганізми, зокрема *Vacillus clausii* UBBC-07. Спори *Vacillus clausii* UBBC-07 мають високу толерантність до кислоти шлункового соку, жовчі й кишкового вмісту, що дає змогу штаму легко пережити хімічний стрес, колонізувати муциновий шар кишечника й реалізувати свої позитивні потенції. Надані результати найсучасніших клінічних досліджень, що підтверджують ефективність *V. clausii* в лікуванні й профілактиці діарей різного генезу (інфекційних і спричинених прийомом антибактеріальних препаратів), комплексній терапії алергічних та інфекційних захворювань за наявності доведеного сприятливого профілю безпеки в пацієнтів різних вікових груп.

Ключові слова: мікробіом; пробіотичні бактерії; пробіотики-біоентеросептики; *Vacillus clausii* UBBC-07; Пробізі[®] kids; Пробізі[®] DUO

Вступ

Ще донедавна вважалось, що здоров'я людини формується під впливом геному і зовнішніх впливів. Однак найсучасніші дослідження доповнили цю модель третім кардинальним компонентом — мікробіомом, що включає сукупність усіх мікроорганізмів (вірусів, бактерій, грибів, найпростіших, дрібних водоростей та їх асоціацій) в усіх біотопах людини. Усі мікроорганізми не тільки пов'язані між собою у функціональному й метаболічному аспекті, але й коеволюціують разом зі своїм господарем. На сьогодні тривають дослідження ролі пробіотичних бактерій у збереженні здоров'я та профілактиці захворювань, оскільки вони виконують численні життєво важливі функції: синтезують вітаміни, біологічно активні речовини й сигнальні молекули, сприяють засвоєнню мікронутрієнтів, конкурують з

кишковими патогенами й запобігають інфекціям, модулюють імунологічні процеси тощо [1–6].

Доведено, що порушення в мікробіомі призводять до розвитку низки захворювань, лікування яких протимікробними (антибактеріальними, протівірусними, антифунгальними) засобами супроводжується глобальними наслідками — формуванням резистому. Вказані тенденції поглиблюватимуться в подальшому, оскільки філософія сучасної медицини спрямована на знищення мікроорганізмів, що, звичайно, посилює їх резистентність. Отже, для людини воювати з мікроорганізмами є абсолютно безперспективним напрямом. Саме тому потрібні інноваційні технології, що можуть відновити домінанту здорової мікрофлори, тобто ті принципово нові протимікробні засоби, що містять сертифіковані, безпечні для людини й екосистем, спе-

ціально відібрані пробіотичні мікроорганізми (пробіотики) [1–6].

Як відомо, термін «пробіотики» був сформульований FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) і WHO (World Health Organization), а пізніше підтриманий ISAPP (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics), що визначають їх як «живі штами суворо відібраних мікроорганізмів, що при введенні в адекватних кількостях дають користь здоров'ю хазяїна» [7–9].

Щодо класичних пробіотиків, зокрема на основі штамів роду *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* і *Enterococcus*, то створення мікробних препаратів на їх основі є наукомістким технологічним процесом з великою кількістю лімітуючих факторів і обов'язкових критеріїв регуляторного плану. Важливі критерії для відбору пробіотичних штамів наведені в табл. 1 [7–10].

Слід зазначити, що пробіотичні характеристики пов'язані не з родом або видом мікроорганізму, а з невеликою кількістю спеціально відібраних штамів певного виду. На жаль, окремі виробники пробіотичних засобів іноді нехтують окремими критеріями через технічну неможливість їх дотримання або навіть навмисне. У будь-якому разі низка пробіотичних штамів, що мають доведений позитивний вплив на здоров'я людини, не завжди відповідають усім міжнародним критеріям [1–4].

Наприклад, деякі штами не можуть виживати в умовах низького рН шлунка, однак доставка за допомогою пероральних кишковорозчинних лікарських форм вирішує цю проблему. Також пробіотики повинні мати задокументований позитивний вплив на здоров'я людини, що відповідає характеристикам саме того штаму, який наявний у продукті. Важливо наголосити, що наукові дослідження одного певного штаму не є підставою для екстраполювання їх результатів на інший пробіотичний штаму, навіть того самого виду. Слід також враховувати, що дослідження, які підтверджують пробіотичні властивості певного штаму в кон-

кретній дозі, не є доказом аналогічних властивостей у цього ж штаму в інших дозах. На жаль, виробники дуже часто ігнорують останнє й використовують свідомо не ефективні дози, особливо при реєстрації пробіотиків як дієтичних добавок. Стосовно технологічного аспекту виробники дуже рідко враховують вплив носія та допоміжних компонентів лікарської форми на життєздатність певного штаму, що може негативно впливати на властивості продукту [11].

Також серед загальних недоліків класичних пробіотиків варто відзначити те, що їх дія базується на поповненні пулу корисних бактерій. Це означає, що пробіотики здебільшого не зменшують кількість патогенних бактерій напряму, а лише поступово, у процесі конкуренції та метаболічної модифікації навколишнього середовища під себе, відновлюючи видову рівновагу мікробіому. Надзвичайно важливою є доза пробіотичних бактерій, оскільки в недостатній кількості вони просто не зможуть конкурувати за простір з умовно-патогенними і патогенними мікроорганізмами [1, 2].

Також більшість класичних пробіотичних штамів не мають повної резистентності до антибіотиків (і нерідко можуть передавати гени резистентності патогенам), що робить можливим призначення таких пробіотиків лише після курсу антибіотикотерапії. Указане може суттєво знижувати якість життя пацієнтів, наприклад, з антибіотик-асоційованою діареєю, яка може виникнути ще до завершення прийому антибіотиків [3–6].

Останніми роками фокус змістився на використання пробіотиків з властивостями так званих біоентеросептиків, які мають усі ті властивості, що й класичні пробіотики, але при цьому позбавлені певних їх недоліків. Так, біоентеросептики можуть продукувати активні речовини, що пригнічують ріст і розвиток патогенних мікроорганізмів, зв'язувати їх токсини й більш активно модулювати імунні процеси хазяїна. Одними з найперспективніших біоентеросептиків на сьогодні є пробіотичні штами *Bacillus clausii*.

Таблиця 1. Критерії відбору пробіотичних штамів згідно з WHO, FAO та EFSA [7–10]

Критерії безпеки	Критерії ефективності	Технологічні критерії
<ul style="list-style-type: none"> — Людське або тваринне походження. — Виділені з травного тракту здорових індивідів. — Наявність історії безпечного використання. — Точна ідентифікація фенотипу й генотипу. — Відсутність даних щодо зв'язку з інфекційним захворюванням. — Відсутність здатності розщеплювати солі жовчних кислот. — Відсутність побічних ефектів. — Відсутність генів, відповідальних за стійкість до антибіотиків 	<ul style="list-style-type: none"> — Конкурентоспроможність щодо мікробіоти, що населяє кишкову екосистему. — Здатність виживати та підтримувати метаболічну активність і колонізуватися в цільовому відділі кишечника. — Стійкість до жовчних солей і травних ферментів. — Стійкість до низького рН шлункового соку. — Антагоністична активність щодо кишкових патогенів. — Стійкість до бактеріоцинів і кислот, що виробляються ендогенною кишковою мікробіотою 	<ul style="list-style-type: none"> — Легке виробництво великої кількості біомаси й висока продуктивність культур. — Життєздатність і стабільність пробіотичних бактерій під час процесу фіксації, приготування й поширення пробіотичних продуктів. — Висока витривалість готової продукції при зберіганні. — Гарантія бажаних органолептичних властивостей готової продукції. — Генетична стабільність. — Стійкість до бактеріофагів

Мікробіотичне різноманіття кишечника людини

Відповідно до сучасних уявлень найбільшою в організмі людини є сукупна мікробіота кишечника, що складається з понад 35 000 видів бактерій та інших мікроорганізмів. Масштабне дослідження Human Microbiome Project and Metagenome of the Human Intestinal Tract (MetaHIT) показує, що в мікробіомі людини може бути понад 10 мільйонів ненадлишкових генів [12].

До складу мікробіоти кишечника здорової людини переважно входять бактерії типу *Firmicutes* і *Bacteroidetes* і, дещо меншою мірою, *Actinobacteria* і *Verrucomicrobia*. Незважаючи на відносну сталість загального профілю, кишкова мікробіота демонструє як часові, так і просторові відмінності в розподілі. Зокрема, спостерігається доволі суттєва різниця в різноманітності й кількості бактерій у травному тракті: від 10^1 на 1 г вмісту в стравоході та шлунку до 10^{12} на 1 г вмісту в дистальному відділі кишечника [13]. Представники роду *Streptococcus* домінують у дистальному відділі стравоходу, дванадцятипалій і порожній кишках [14]. У шлунку домінує рід *Helicobacter*, який і визначає весь гастральний мікробний ландшафт: у випадку, якщо *Helicobacter pylori* перебуває в шлунку як коменсал, підтримується багате мікробне різноманіття, що складається з бактерій іншого домінуючого роду *Streptococcus*, а також *Prevotella*, *Veillonella* і *Rothia* [12, 15]. Якщо ж *H. pylori* набуває патогенного фенотипу, він стає єдиним домінуючим видом, а родові розмаїття суттєво зменшуються.

Мікробіота товстої кишки об'єднує понад 70 % усіх бактерій, що ідентифіковані в організмі людини. Переважаючими типами бактерій, що населяють товстий кишечник, є *Firmicutes* і *Bacteroidetes*. У товстій кишці людини також містяться первинні патогени, зокрема такі види, як *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* та *Bacteroides fragilis* [13, 15]. Повна відсутність або низька численність *Proteobacteria* разом з наявністю значної кількості представників родів *Bacteroides*, *Prevotella* і *Ruminococcus* відповідає здоровій мікробіоті кишечника [13].

Слід зазначити, що окрім різниці у якісному вмісті мікробіоти залежно від відділу кишечника існує також осьова різниця від просвіту до поверхні слизової оболонки кишки. Роди *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* і *Ruminococcus* є переважаючими представниками люмінальної мікробіоти, а *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* і *Akkermansia* асоційовані зі слизовою оболонкою й епітеліальними криптами тонкої кишки [12, 13, 15].

Широке і часто безконтрольне застосування антибактеріальних препаратів останніми роками стало причиною зростання частоти випадків антибіотик-асоційованої діареї в представників різних вікових груп. Такі порушення в мікробіомі кишечника асоційовані не лише зі зростанням у його вмісті умовно-патогенних і патогенних штамів мікроорганізмів, але й із суттєвим зменшенням (на декілька порядків) кількості анаеробних і аеробних представників нормальної мікрофлори — бактероїдів, лактобацил, біфі-

добактерій. При цьому тяжкість антибіотик-асоційованої діареї сильно варіює — від легкого до важкого ступеня, зокрема такого загрозливого для життя стану, як псевдомембранозний коліт (ПМК) — гострого запального захворювання товстого кишечника, спричиненого споруутворюючою токсинпродукуючою анаеробною бактерією *Clostridioides difficile* (застаріла назва — *Clostridium difficile*). У переважній кількості випадків (60–85 %) розвиток ПМК асоційований із прийомом антибактеріальних препаратів, що спричиняють дисбаланс нормальної мікробіоти кишечника, наслідком чого є надмірний ріст колоній *Clostridioides difficile* та гіперпродукція ними токсинів А і В, що відіграють ключову роль у патогенезі захворювання, оскільки мають прямий цитотоксичний вплив на ентероцити товстої кишки, призводячи до змін її цитоскелета, порушень міжклітинної взаємодії, бар'єрної функції та апоптозу. Важливим є те, що патологія може бути спровокована будь-яким антибактеріальним засобом, у тому числі ванкомицином і метронідазолом, які вважаються препаратами першої лінії терапії ПМК [13]. Патогенез захворювання включає інтенсифікацію продукції прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини α та інтерлейкіну-1 β , при цьому зростає проникність стінок судин, унаслідок чого підвищується міграція нейтрофілів і моноцитів. Це призводить до некротичних змін епітеліоцитів і формування фібринозного запалення. Основні механізми дії токсину А реалізуються через порушення взаємодії клітин слизової оболонки товстого кишечника з основною мембраною та ушкодженням ворсинчастого епітелію. Токсин В стимулює апоптотичні зміни. Прозапальні й дезагрегуючі ефекти токсинів А і В призводять до значного підвищення проникності слизової оболонки кишечника. Зважаючи на те, що ПМК є життєзагрозливим ускладненням антибіотик-асоційованої діареї, для запобігання йому доцільним є використання препаратів супроводу — пробіотиків — протягом усього періоду антибіотикотерапії [13, 16, 17].

Вибір пробіотика має здійснюватись з урахуванням якісного й кількісного складу продукту, його стійкості до антибіотиків і наявності антагоністичних властивостей щодо патогенів тощо. З огляду на вищезазначене засобами вибору є пробіотичні штами *Bacillus clausii*, що продукують лантибіотик клаузин [16–18].

Характерною особливістю клаузину є його здатність пригнічувати активність представників патогенної флори, включно з *Clostridioides difficile* (рис. 1) [16–18].

Характеристика пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBVC-07

Як відомо, ефективність пробіотиків залежить перш за все від кількості корисних мікроорганізмів у їх складі. Відповідно до сучасних рекомендацій більшість пробіотичних продуктів містять мільярди клітин, і користь, яку вони приносять, залежить від здатності штамів пережити транзит через шлунок і кишечник. Спорів форми пробіотиків мають перевагу над тими, що містять вегетативні клітини, оскільки унікальний хімічний склад спор (дипіколінова кислота, білки, лі-

піді, вуглеводи) і надзвичайно низька їх проникність забезпечують високу стійкість в умовах агресивного середовища різних відділів травного тракту.

Спори *Bacillus clausii* UBBC-07 демонструють високу толерантність до кислоти шлункового соку, жовчі й кишкового вмісту, а також мають високі адгезивні властивості. Вища гідрофобність спор порівняно з вегетативними клітинами є сприятливою для їх персистенції в кишечнику. Крім того, наявність F0F1 АТФ-синтази, декарбоксилази амінокислот, симпортера жовчних кислот, муцин-/колаген-/фібронектин-зв'язуючих білків, білків теплового/холодового шоку й універсальних стресових білків свідчить про те, що штам здатен легко пережити хімічний стрес [19].

Не викликає сумніву, що не лише виживаність і стійкість в агресивних середовищах, але й здатність колонізувати муциновий шар кишечника є незамінними факторами реалізації клінічної ефективності пробіотиків у травному тракті [17, 18]. Після потрапляння у відповідні відділи кишечника частина спор *Bacillus clausii*

переходить у форму вегетативних клітин, які реалізують свої позитивні потенції (рис. 2).

У доклінічних дослідженнях комерційний споровий пробіотик *B.clausii* UBBC-07 не показав значного зменшення загальної кількості життєздатних організмів (Total Viable Count — TVC) при інкубації під час симуляції травного тракту після годування і натще в SHIME (Simulator of Human Intestinal Microbial Ecosystem), що вказує на здатність спор виживати й проростати в агресивних умовах травного тракту [18].

Також методом проточної цитометрії було виявлено частку спорового пробіотика *B.clausii* за умови живлення й голодування в моделі SHIME. Наприкінці шлункової фази жодна форма штаму UBBC-07 не зазнала істотних змін з початку інкубаційного процесу, що вказує на їх толерантність до дії соляної кислоти і протеолітичних ферментів шлунка [20, 21].

У стані після годування при надходженні в тонку кишку кількість «сплячих» спор значно зменшувалася, що вказує на можливість їх трансформації в інший фізіологічний стан. Крім того, популяція життєздатних спор *B.clausii* UBBC-07 значно зростала після години інкубації в кишечнику, що вказує на їх проростання в середовищі тонкої кишки. Порівняння TVC з даними проточної цитометрії для життєздатних клітин показало, що найбільша фракція *B.clausii* UBBC-07 була присутня в життєздатному й культивованому стані. Ці результати свідчать, що *B.clausii* при пероральному прийомі здатні проходити через шлунок і колонізувати кишечник. Подібні результати були продемонстровані також в іншому дослідженні — проростання спор *B.clausii* під час транзиту через травний тракт *in vivo*. Крім того, 120 % життєздатних спор було виявлено в кінці інкубації в тонкій кишці за умов здійснення нутритивної підтримки організму [19].

У стані натще кількість «сплячих» спор залишалася незмінною, що вказує на толерантність, проростання або зміну фізіологічної форми, як це спостерігається

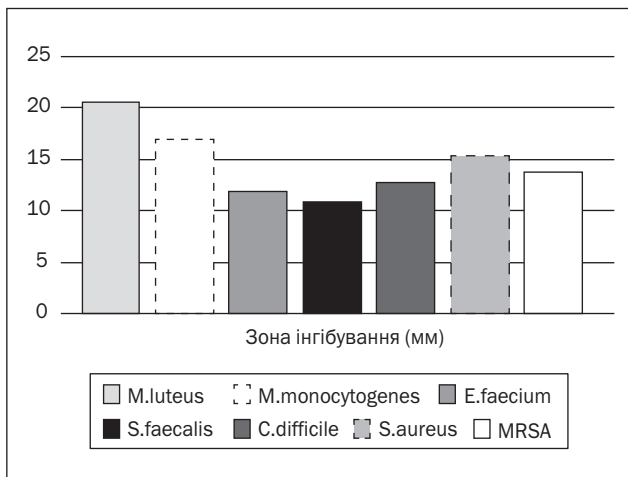


Рисунок 1. Антимікробна активність клаузину лантипептиду (5 мг)

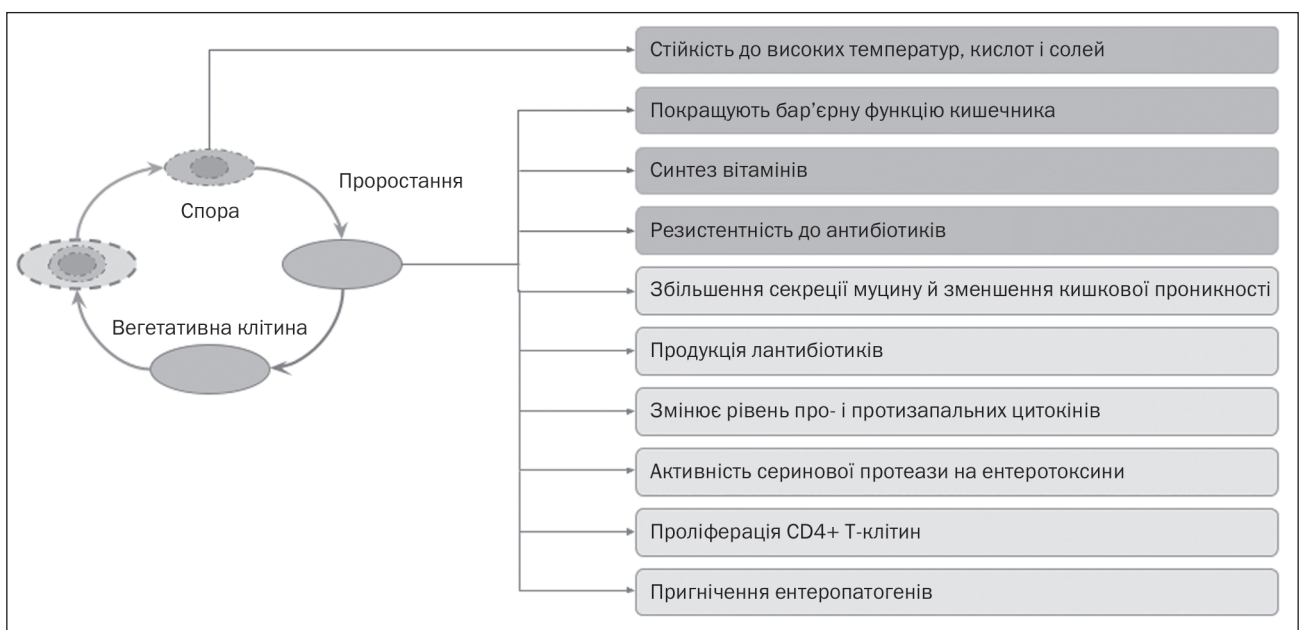


Рисунок 2. Життєвий цикл *B.clausii*

в стані голодування. Це також могло бути причиною значного збільшення кількості життєздатних спор. Наприкінці інкубації в тонкому кишечнику фракція життєздатних спор здебільшого проростала у вегетативні життєздатні клітини. Близько 133 % життєздатних спор було виявлено в тонкій кишці. Отже, найбільша частка життєздатних спор і бактерій була присутня в культивованому стані. Ці результати узгоджуються з попередніми висновками досліджень про виживання, проростання й розмноження *B. clausii* у вегетативній формі в кишечнику людини [19].

З огляду на вищезазначене одним з найважливіших факторів стійкості й подальшої здатності до колонізації *B. clausii* в кишечнику є здатність до утворення спор. У свою чергу, здатність до спороутворення забезпечується наявністю дипіколінової кислоти, що утворює комплекс з іонами кальцію всередині ядра ендоспори. Цей комплекс зв'язує молекули води, наслідком чого є дегідратація спори й підвищення її стійкості до нагрівання. Комплекс «кальцій — дипіколінова кислота» також захищає ДНК бактерії від пошкоджень, зокрема температурної денатурації, підвищуючи її стабільність [19, 20].

Отже, здатність до спороутворення забезпечує стійкість пробіотиків на основі *B. clausii* до агресивних середовищ травного тракту і температурного впливу, що, у свою чергу, є надзвичайно важливим для забезпечення клінічної ефективності цих корисних мікроорганізмів, оскільки дозволяє зберегти достатню їх кількість при пероральному прийомі. Крім того, стійкість до агресивного середовища травного тракту завдяки наявності у бактерій власного механізму захисту (формування спор) дозволяє уникнути використання кислотостійких/кишковорозчинних капсул у лікарській формі [19].

Геноми пробіотичних штамів *B. clausii* були детально секвеновані й анотовані. Штами O/C, N/R, SIN і T за сумою генів найбільш близькі до штаму B106, який, у свою чергу, подібний до штаму UBBC-07. Усі вищезазначені штами *B. clausii* мають спільного прашура — штам KSM-K16, що використовується здебільшого в промислових цілях. Через це пробіотичні штами *B. clausii* мають практично однакові характеристики з невеликими відмінностями. Наприклад, завдяки особливостям геному штам B106 може виявляти найпо-

тужнішу кислото- і жовчостійкість, штам UBBC-07 найкраще перешкоджає росту патогенних мікроорганізмів, штам AKU0647 продукує ферменти, що розщеплюють глікопротеїни [20–22].

Сумарний геном *B. clausii* O/C, N/R, SIN і T також включає гени, що визначають стійкість і кодують синтез бактеріоцинів, проте слід зазначити, що кожний окремий штам має власні характеристики, наприклад, лише O/C здатний продукувати клаузин. Крім того, штами у складі комбінованого пробіотика мають неоднакову резистентність до антибіотиків різних груп [20]. Незважаючи на те, що препарати *B. clausii* O/C, N/R, SIN і T зарекомендували себе як ефективні й безпечні пробіотики з достатньою історією застосування, усе ж з регуляторної точки зору поєднання трьох і більше штамів пробіотичних мікроорганізмів не є бажаним [1]. Результати секретомного аналізу цих чотирьох штамів *B. clausii* вказують на те, що, незважаючи на їхню генотипову подібність, кожен штам характеризується специфічним патерном секреції, що обумовлює специфічну взаємодію з клітинами хазяїна й патогенними мікроорганізмами для кожного окремого штаму [23]. Отже, ефективність мультиштамового препарату обумовлена сукупністю специфічних властивостей (функції, ріст і виживаність) кожного штаму, на які безпосередньо впливають етіологія й патогенез захворювання пацієнта, прийом певних лікарських засобів тощо. Отже, цілком можливо, що для пацієнтів кінцевий вміст у кишечнику того чи іншого пробіотичного штаму може відрізнитися. У будь-якому випадку секретомний аналіз біомаркерів ефективних і безпечних комбінованих пробіотичних засобів може стати в нагоді для вивчення й відбору нових моноштамів з найкращим пробіотичним потенціалом.

Узагальнення відмінностей між різними штамами *B. clausii*, що використовують у препаратах пробіотиків, наведено в табл. 2 [20, 21, 24].

Взаємодія *Bacillus clausii* з патогенною і нормальною мікрофлорою

Механізми реалізації клінічної ефективності *Bacillus clausii* засновані, зокрема, на багатогранних імуномодуючих властивостях, що забезпечують ан-

Таблиця 2. Порівняльна характеристика комерційних штамів *B. clausii*

Показник	Штам <i>B. clausii</i>				
	UBBC-07	O/C	N/R	SIN	T
Продукція клаузину	+	+	–	–	–
Захист від токсинів <i>C. difficile</i>	+	+	–	–	–
Стійкість до шлункового соку	+	+	+	+	+
Стійкість до кишкового соку	+	+	+	+	+
Стійкість до антибіотиків:					
— тетрациклінів	+	–	–	–	+
— пеніцилінів	+	+/-	–	–	+/-
— цефалоспоринів	+	+	–	–	+
— макролідів	+	+	+	+	+
— хлорамфеніколу	+	–	+	+	+
— лінкозамідів	+	+	+	+	+

тагоністичну дію відносно патогенів, які відповідальні за розвиток і прогресування антибіотик-асоційованої діареї [16].

У низці досліджень доведено, що *Bacillus clausii* суттєво (більше ніж у 4 рази) підвищують продукцію β -дефензинів — ключових природних антимікробних пептидів людини. Так, β -дефензин-2 (hBD-2) людини є індукцибельним пептидом з доведеною активністю проти грамнегативних бактеріальних патогенів. Відомо, що цей пептид не лише здатен пригнічувати ріст бактеріальних патогенів, але й гальмує утворення біоплівки, чинить протизапальну й противірусну дію. Зокрема, було показано пригнічення *B. clausii* активності ротавірусу. Вегетативні клітини штаму *B. clausii* UBBC-07 здатні продукувати лантибіотик клаузин, який виявляє потужну антимікробну активність проти грампозитивних бактерій і зменшує цитотоксичний вплив *Clostridioides difficile*, що обґрунтовує доцільність використання в лікуванні й профілактиці ПМК. На моделі ротавірусної інфекції з використанням людських ентероцитів було встановлено здатність вегетативних клітин *B. clausii* індукувати синтез муцину — захисного глікопротеїну слизової оболонки травного тракту, що, у свою чергу, сприяє підтримці нормальної проліферації ентероцитів, захищаючи їх від некрозу й апоптозу. Отже, комплексний вплив *B. clausii* забезпечує їх клінічну ефективність при захворюваннях, викликаних порушенням якісного і кількісного складу мікробіоти травного тракту. Крім того, зазначені механізми обґрунтовують доцільність застосування *B. clausii* при інших захворюваннях, у патогенезі яких мають місце імунологічні порушення [16, 17, 19, 25, 26].

Для ефективного лікування і профілактики порушень складу мікробіому внаслідок застосування антибактеріальних засобів важливою є не лише здатність пробіотичних мікроорганізмів проявляти антагонізм до патогенів, але й сприяння відновленню нормальної мікрофлори. Сучасними дослідженнями доведено, що *B. clausii* здатні синтезувати каталазу й субтилізин, які необхідні для нормального росту *Lactobacillus* — важливих представників індигенної флори кишечника.

В експерименті застосування спор *B. clausii* супроводжувалося підвищенням продукції бутирату зі збільшенням видового розмаїття мікробіоти кишечника, зокрема (але не виключно) *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium* spp. і *Lactobacillus* spp., що свідчить про здатність цього пробіотичного мікроорганізму сприяти відновленню складу кишкового мікробіому [16–18, 27].

Порівняння *Bacillus clausii* з класичними пробіотичними штамми

Низка особливостей *B. clausii* вигідно відрізняє їх від пробіотиків на основі дріжджів *Saccharomyces boulardii*, зокрема, це стосується тривалості пробіотичного ефекту (показника, що в переважній більшості випадків є визначальним для профілактики рецидиву захворювання й повної реконвалесценції пацієнта). Ефект *Saccharomyces boulardii* триває 5–7 діб, вони не колонізують кишечник і вже через 2–5 днів після завершення

прийому не виявляються в калі, у той час як дія *B. clausii* в кишечнику триває до 30 діб. Не викликає сумніву, що саме наявність постпробіотичного ефекту є визначальною для профілактики ускладнень і рецидиву захворювання. Крім того, *B. clausii* мають більш сприятливий профіль безпеки порівняно із *Saccharomyces boulardii*, для яких описані випадки фунгемії в пацієнтів (зокрема, педіатричного профілю) з ослабленим імунітетом, тяжкими загальними захворюваннями кишечника, а також у госпіталізованих пацієнтів із центральним венозним катетером, що створює суттєві обмеження щодо використання цих препаратів в умовах стаціонару [28, 29].

Окремо слід зазначити, що *Saccharomyces boulardii* практично не впливають на ріст індигенної мікрофлори, у той час як *B. clausii* сприяють відновленню мікробіоти кишечника за рахунок продукції каталази й субтилізину. Відповідно, використання *B. clausii* супроводжується коротшим періодом відновлення пацієнтів та ефективнішою подальшою профілактикою ускладнень і рецидивів [16–18, 28–30].

Відомо, що одними з найбільш поширених класів пробіотиків на фармацевтичному ринку є препарати на основі лакто- і біфідобактерій. Їх застосування є фактично заміною терапією, що дозволяє кількісно витіснити представників патогенної флори або пригнітити їх розмноження. Слід зазначити, що ефективне застосування цих препаратів обмежене цілою низкою факторів, серед яких — здатність окремих лактобактерій утворювати лівообертальні ізомери (L-форми) молочної кислоти, у той час як корисною для організму є лише правообертальна форма. Саме тому ВООЗ рекомендує обмежити застосування штамів лактобактерій, які продукують L-форми лактату, що не тільки не виявляє антагонізму до патогенів, але й може спричинити цілу низку метаболічних порушень. Крім того, комбінації штамів лакто- і біфідобактерій з іншими видами мікроорганізмів не завжди відповідають вимогам ВООЗ, що висуваються до них. Важливим аспектом є також кількість колонієутворюючих одиниць мікроорганізмів у препаратах на основі лакто- і біфідобактерій, оскільки саме ці показники прямо корелюють з ефективністю терапії. На жаль, вказаний показник не завжди відповідає вимогам, що висуваються до пробіотиків [7–10, 31–33].

Не рекомендується застосовувати препарати лакто- і біфідобактерій одночасно з антибіотикотерапією через низьку стійкість певних їх штамів до дії хіміотерапевтичних засобів. Крім цього, більшість штамів лакто- і біфідобактерій здатні передавати гени стійкості до антимікробних засобів іншим мікроорганізмам, у тому числі патогенним [31–33], що сприяє поширенню антибіотикорезистентності.

Бурхливий розвиток біотехнологій дав поштовх до активного дослідження можливості горизонтального переносу генів антибіотикорезистентності до патогенних представників мікробіому. З появою полірезистентних штамів, зокрема *B. clausii*, така імовірність була спростована у відповідних дослідженнях. При цьому *B. clausii*, як було зазначено вище, сприяють відновлен-

ню складу індигенної мікробіоти природним шляхом, а їх застосування можливе з першого дня прийому антибактеріальних препаратів, оскільки бактерії притаманна резистентність до їх дії [16, 31, 32].

Відсутність механізмів горизонтальної передачі генів антибіотикорезистентності іншим, у тому числі патогенним, бактеріям є одним з найжорсткіших і в той же час одним з найважливіших сучасних критеріїв безпеки використання пробіотиків. Окремі штами *B. clausii* мають повну відсутність прямих і віддалених ризиків для здоров'я людини, завдяки чому і набули статусу продукту з високим ступенем безпеки — GRAS (Generally Recognized As Safe), що надається американським регулятором FDA [33].

У табл. 3 узагальнено відмінності між *B. clausii* та іншими класичними пробіотичними мікроорганізмами.

Клінічні дані з вивчення ефективності й безпеки застосування *Bacillus clausii*

Добре відомо, що оцінка клінічної ефективності й профілю безпеки лікарських засобів можлива лише в рамках широкомасштабних клінічних досліджень. Препарати на основі *B. clausii* підтвердили свою ефективність і безпеку при застосуванні в пацієнтів з різноманітними розладами травної системи, алергічними й інфекційними захворюваннями верхніх дихальних шляхів.

Maity і Gupta [34] у рамках рандомізованого подвійного сліпого паралельного плацебо-контрольованого дослідження вивчали ефективність і безпеку *B. clausii* в дітей (n=60, вік 2–10 років), а також у підлітків і дорослих (n=60, 11–65 років) з гострою інфекційною діареєю, які отримували антибіотики широкого спектра дії протягом 5 днів. Пацієнти були рандомізовані (1 : 1) для отримання *B. clausii* (ідентифікованого відповідно до нової номенклатури як *Alkalihalobacillus clausii* (*A. clausii*), штаму 088AE) у кількості 2×10^9 КУО двічі (діти) або тричі (підлітки й дорослі) на добу або плацебо протягом 7 днів на тлі антибіотикотерапії. Результати свідчать, що прийом *B. clausii* зменшував загальну кількість неоформлених випорожнень як у дітей (через 24 год: 16,9 % проти 0 % у групі плацебо; через 168 год: 99,0 % проти 28,5 % у групі плацебо; $p < 0,0001$), так і в підлітків і дорослих (через 24 год: 57,7 % проти 11,0 %; через 96 год: 98,6 % проти 28,3 % відповідно; $p < 0,0001$).

Крім того, нормалізація випорожнень у групах пацієнтів, які отримували *Bacillus clausii*, наставала вірогідно швидше порівняно з плацебо. Загалом значно більше пацієнтів, які отримували *B. clausii* порівняно з плацебо, досягли повної ремісії захворювання (діти: 100 % проти 3,0 %; ВР 30,0; 95% ДІ 4,3–100; $p < 0,0001$; підлітки й дорослі: 73,3 % проти 33,3 %; ВР 2,2; 95% ДІ 1,27–3,81; $p < 0,0001$). При цьому пацієнти добре переносили прийом *Bacillus clausii*, що встановлено за відсутністю повідомлень про побічні явища.

У рамках подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження з паралельними групами, проведеного Sudha et al. [35], оцінювали ефективність і профіль безпеки *B. clausii* штаму UBBC-07 (2×10^9 КУО двічі на день протягом 5 днів) для лікування гострої діареї в дітей віком від 6 місяців до 5 років (n=119). Результати свідчать, що прийом *B. clausii* на тлі пероральної регідrataції значно скорочував тривалість діареї (75,3 год проти 81,6 год) і частоту випорожнень (день 4: 3,5 проти 4,6; день 5: 0 проти 3,6) порівняно з плацебо разом з пероральною регідrataцією. В основній групі також спостерігалось покращення консистенції випорожнень. Однак прийом *Bacillus clausii* не впливав на інші прояви захворювання (блювання й тривалість лихоманки). Дані цього дослідження показують, що штаму *B. clausii* UBBC-07 ефективний у лікуванні діареї в дітей.

Sudha et al. у проспективному дослідженні штаму *B. clausii* UBBC-07 виявили його високу клінічну ефективність у зменшенні симптомів діареї в пацієнтів дорослого віку, при цьому препарат демонстрував добру переносимість за відсутності побічних ефектів.

Наступним етапом досліджень у 2019 році було вивчення безпеки й ефективності суспензії спор *B. clausii* UBBC-07 у лікуванні гострої діареї в дітей віком від 0,5 до 5 років. Результати свідчать, що при прийомі пробіотика скорочувалась тривалість діареї, зменшувалась частота випорожнень і нормалізувалась їх консистенція [16, 17].

У широкомасштабному відкритому обсерваційному дослідженні de Castro et al. [36] вивчали безпеку й ефективність *B. clausii* (O/C, N/R, SIN і T) як доповнення до стандартної терапії у 3178 дітей (віком від 1 місяця до 6 років) з гострою позалікарняною діареєю (вірусна або пов'язана з прийомом антибіотиків). Препарату *Bacillus*

Таблиця 3. Порівняльна характеристика *B. clausii* та класичних пробіотичних мікроорганізмів

Показник	<i>B. clausii</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Bifidobacterium</i> spp.
Тривалість пробіотичного ефекту	До 30 діб	5–7 діб	До 7 діб	Немає даних
Наявність біоентеросептичних властивостей	+	+	–	–
Стойкість до антибіотиків	Висока	Висока	Низька	Низька
Можливість одночасного використання з антибіотиками	+	+	–	–
Горизонтальна передача генів резистентності	–	–	+	+
Статус GRAS	+	+	–	–

clausii у дозі 2 або 4×10^9 КУО на день протягом 5–7 днів добре переносяться з дуже низькою частотою побічних ефектів (0,09 %), які всі були легкого/помірного ступеня. Діарея минала протягом 3 днів після початку прийому *B.clausii* у 52,6 % (1535/2916) дітей. Лікування *Bacillus clausii* також зменшило середню кількість випорожнень на день (з 5,2 раза на початку дослідження до 1,2 раза наприкінці; $p < 0,001$) і частку дітей з рідкими випорожненнями (з 81,6 до 9,2 %; $p < 0,001$). Не спостерігалось жодних відмінностей, пов'язаних з лікуванням, між дітьми з вірусною діареєю та діареєю на тлі прийому антибіотиків. Ці результати додатково демонструють добрий профіль ефективності й безпеки *B.clausii* у лікуванні гострої діареї в дітей.

Madempudi et al. у рамках подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого клінічного дослідження вивчали доцільність застосування штаму *B.clausii* UBVC-07 у симптоматичному лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей ($n = 90$) віком від 4 до 7 років. Діти основної групи отримували перорально суспензію спор *B.clausii* UBVC-07 (2×10^9 у флаконі 5 мл), а в групі контролю — плацебо 2 рази/день протягом 3 місяців. Загальна тривалість дослідження становила 6 місяців (3 місяці лікування і 3 — спостереження). Результати свідчать про суттєве зниження кількості, тривалості й тяжкості інфекцій верхніх дихальних шляхів у групі дітей, які отримували *B.clausii* UBVC-07, порівняно з вихідними показниками і групою плацебо. Застосування пробіотика супроводжувалось зниженням рівнів IgA та IgE у слині, що свідчить про його імуноотропні потенції [37].

McFarlin et al. виявили зменшення ендотоксемії на 42 % через 5 год після вживання їжі в пацієнтів, які отримували суміш спороутворюючих пробіотичних штамів включно з *B.clausii*, у той час як використання плацебо (рисового борошна) супроводжувалося підвищенням рівнів ендотоксинів у сироватці крові на 36 %. Крім того, пробіотик сприяв зменшенню на 24 % рівнів тригліцеридів сироватки крові через 3 год після вживання їжі, а також зниженню показників прозапальних біомаркерів IL-12p70, IL-1 β і греліну. Важливо зазначити практично значущий факт — зменшення рівня прозапальних маркерів за допомогою загальноприйнятих заходів зі зниження маси тіла потребувало учетверо більше часу (> 12 тижнів). Отже, використання пробіотичних бактерій *B.clausii* є перспективною терапевтичною стратегією для зменшення системного запалення в пацієнтів з ризиком метаболічної ендотоксемії та пов'язаних з цим кардіоваскулярних захворювань [38].

Отже, клінічні дослідження пробіотиків на основі *B.clausii* підтверджують їх ефективність у лікуванні й профілактиці діарей різного генезу (інфекційних і спричинених прийомом антибактеріальних препаратів). Слід відзначити, що наявність імуномодулюючих властивостей *B.clausii* дозволяє ефективно застосовувати їх у комплексній терапії алергічних та інфекційних захворювань за наявності доведеного сприятливого профілю безпеки в пацієнтів різних вікових груп.

На сьогодні в арсеналі практичного лікаря є високотехнологічні продукти — суспензія оральна

Пробізіз® kids і Пробізіз® DUO, що містять спори полірезистентного штаму *Bacillus clausii* UBVC-07 у кількості 2×10^9 і 4×10^9 КУО відповідно. Ці засоби рекомендовані для підтримки нормального стану кишкового мікробіому при лікуванні антибіотиками, поліпшення травлення при діарей та при необхідності підвищення імунітету.

Пробізіз® kids і Пробізіз® DUO абсолютно безпечні для дорослих і дітей з 28-го дня життя, що доведено у відповідних клінічних дослідженнях.

З профілактичною метою Пробізіз® kids і Пробізіз® DUO можна вживати дітям від 28 днів до 6 років — по 1 флакону суспензії 1 раз на добу; у випадках вираженого порушення мікробіому кишечника — по 1 флакону 2 рази на добу через однакові проміжки часу. Оптимальний обсяг вживання Пробізіз® kids та Пробізіз® DUO у дітей, старших за 6 років, і дорослих становить 1 флакон 1–2 рази на добу або ж за рекомендацією лікаря. Пробізіз® kids і Пробізіз® DUO доцільно вживати з першого дня прийому антибіотика.

Оптимальна тривалість вживання Пробізіз® kids і Пробізіз® DUO становить 10 днів, але при більш тривалому курсі антибіотикотерапії Пробізіз® kids і Пробізіз® DUO доцільно використовувати довше — у такому випадку необхідно проконсультуватися з лікарем.

Висновки

Модернізація і розвиток біотехнологічної промисловості спонукають використовувати більш сучасні підходи до збереження здоров'я, профілактики й лікування захворювань. Зміщення фокусу уваги на біоентеросептики не лише пов'язане з новітніми тенденціями в терапії гастроінтестинальних розладів, інфекційних та алергічних захворювань, але й обумовлене практичною стороною питання — вони є більш прийнятними, ніж класичні пробіотики, за ефективністю, тривалістю пробіотичного ефекту, профілем безпеки й віддаленими наслідками застосування. Безумовно, найбільш перспективними на сьогодні є штами *Bacillus clausii*, зокрема UBVC-07, безпека й ефективність яких доведені клінічними дослідженнями й підтверджені міжнародними регуляторними організаціями.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Markowiak P., Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017. 9(9). 1021. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>.
2. Hrnčir T. Gut Microbiota Dysbiosis: Triggers, Consequences, Diagnostic and Therapeutic Options. *Microorganisms*. 2022. 10(3). 578. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10030578>.
3. Dale H.F., Lied G.A. Gut microbiota and therapeutic approaches for dysbiosis in irritable bowel syndrome: recent developments and future perspectives. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020. 50(SI-2). 1632-1641. <https://doi.org/10.3906/sag-2002-57>.
4. Tegegne B.A., Kebede B. Probiotics, their prophylactic and therapeutic applications in human health development: A review of the literature. *Heliyon*. 2022. 8(6). e09725. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09725>.

5. da Silva T.F., Casarotti S.N., de Oliveira G.L.V., Penna A.L.B. The impact of probiotics, prebiotics, and synbiotics on the biochemical, clinical, and immunological markers, as well as on the gut microbiota of obese hosts. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021. 61(2). 337-355. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1733483>.
6. de Vrese M., Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*. 2008. 111. 1-66. https://doi.org/10.1007/10_2008_097.
7. Food and Agriculture Organization (FAO) Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. FAO; London, ON, Canada: Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 30 April – 1 May 2002.
8. Food and Agriculture Organization. FAO Technical Meeting on Prebiotics: Food Quality and Standards Service (AGNS), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) FAO; Rome, Italy. Sep 15–16. 2007. FAO Technical Meeting Report.
9. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 2014. 11(8). 506-514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
10. European Food Safety Authority (EFSA) Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a generic approach to the safety assessment by EFSA of microorganisms used in food/feed and the production of food/feed additives. *EFSA J*. 2005. 226. 1-12.
11. Sanders M.E., Lenoir-Wijkoop I., Salminen S., Merenstein D.J., Gibson G.R., Petschow B.W. et al. Probiotics and prebiotics: prospects for public health and nutritional recommendations. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014. 1309. 19-29. <https://doi.org/10.1111/nyas.12377>.
12. Frank D.N., St Amand A.L., Feldman R.A., Boedeker E.C., Harpaz N., Pace N.R. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. 104. 13780-13785. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706625104>.
13. Jandhyala S.M. et al. Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*. 2015. 21(29). 8787. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
14. Pickard J.M. et al. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunological Reviews*. 2017. 279(1). 70-89. <https://doi.org/10.1111/immr.12567>.
15. Ramirez J. et al. Antibiotics as major disruptors of gut microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020. 10. 572912. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572912>.
16. Acosta-Rodríguez-Bueno C.P., Abreu Y. Abreu A.T., Guarner F., Guno M.J.V., Pehlivanoglu E., Perez M. 3rd. *Bacillus clausii* for Gastrointestinal Disorders: A Narrative Literature Review. *Adv. Ther.* 2022 Nov. 39(11). 4854-4874. doi: 10.1007/s12325-022-02285-0.
17. Ghelardi E., Abreu Y. Abreu A.T., Marzet C.B., Álvarez Calatayud G., Perez M. 3rd, Moschione Castro A.P. Current Progress and Future Perspectives on the Use of *Bacillus clausii*. *Microorganisms*. 2022 Jun 17. 10(6). 1246. doi: 10.3390/microorganisms10061246.
18. Ahire J.J., Kashikar M.S., Madempudi R.S. Survival and Germination of *Bacillus clausii* UBBC07 Spores in in vitro Human Gastrointestinal Tract Simulation Model and Evaluation of Clausin Production. *Front. Microbiol.* 2020 Jun 10. 11. 1010. doi: 10.3389/fmicb.2020.01010.
19. Ahire J.J., Kashikar M.S., Madempudi R.S. Comparative accounts of probiotic properties of spore and vegetative cells of *Bacillus clausii* UBBC07 and in silico analysis of probiotic function. *3 Biotech*. 2021. 11(3). 116. <https://doi.org/10.1007/s13205-021-02668-0>.
20. Ghelardi E., Celandroni F., Salvetti S., Gueye S.A., Lupetti A., Senesi S. Survival and persistence of *Bacillus clausii* in the human gastrointestinal tract following oral administration as spore-based probiotic formulation. *J. Appl. Microbiol.* 2015. 119. 552-559. 10.1111/jam.12848.
21. Khatri I., Sharma G., Subramanian S. Composite genome sequence of *Bacillus clausii*, a probiotic commercially available as Enterogermina®, and insights into its probiotic properties. *BMC Microbiology*. 2015. 19(1). 307. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1680-7>.
22. Upadrasta A., Pitta S., Madempudi R.S. Draft Genome Sequence of *Bacillus clausii* UBBC07, a Spore-Forming Probiotic Strain. *Genome Announcements*. 2016. 4(2). e00235-16. <https://doi.org/10.1128/genomeA.00235-16>.
23. Lippolis R., Siciliano R.A., Mazzeo M.F., Abbrescia A., Gnoni A., Sardanelli A.M., Papa S. Comparative secretome analysis of four isogenic *Bacillus clausii* probiotic strains. *Proteome Science*. 2013. 11(1). 28. <https://doi.org/10.1186/1477-5956-11-28>.
24. Abbrescia A., Palese L.L., Papa S., Gaballo A., Alifano P., Sardanelli M.A. Antibiotic Sensitivity of *Bacillus clausii* Strains in Commercial Preparation, Clinical Immunology, Endocrine & Metabolic Drugs (Discontinued). 2014. 1(2). <https://dx.doi.org/10.2174/2212707002666150128195631>.
25. Elshaghabe F.M., Rokana N., Gulhane R.D., Sharma C., Panwar H. *Bacillus* as potential probiotics: status, concerns, and future perspectives. *Front. Microbiol.* 2017. 8. 1490. 10.3389/fmicb.2017.01490.
26. Barbosa J., Caetano T., Mendo S. Class I and class II lanthipeptides produced by *Bacillus* spp. *J. Nat. Prod.* 2015. 78. 2850-2866. 10.1021/np500424y.
27. Lopetuso L.R., Scaldaferrri F., Franceschi F., Gasbarrini A. *Bacillus clausii* and gut homeostasis: state of the art and future perspectives. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. 10. 943-948.
28. Chukhray I.L., Shunkina S.Ye. Analysis of information asymmetry in the instructions for medical use on the example of Enterol. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*. 2021. 5. 94-101.
29. Vineeth S. et al. Efficacy of *Bacillus clausii* and *Saccharomyces boulardii* in treatment of acute rotaviral diarrhea in pediatric patients. *Farmasi*. 2017. 6. 2.
30. Sharm A.K. et al. A randomized controlled trial to compare the efficacy of *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus clausii*, and *Lactobacillus rhamnosus* GG preparation in the treatment of acute diarrhea in children. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2022. 15.4. 63-67.
31. Mindus C. et al. *Lactobacillus*-based probiotics reduce the adverse effects of stress in rodents: a meta-analysis. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2021. 15. 642757.
32. Das D.J. et al. Critical insights into antibiotic resistance transferability in probiotic *Lactobacillus*. *Nutrition*. 2020. 69. 110567.
33. United States Food and Drug Administration GRN No. 971. *Bacillus clausii* Strain 088AE Spore Preparation. https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices&id=971&sort=GRN_No&order=DESC&startrow=1&type=basic&search=clausii.
34. Maity C., Gupta A.K. Therapeutic efficacy of probiotic *Alkalihalobacillus clausii* 088AE in antibiotic-associated diarrhea: a randomized controlled trial. *Heliyon*. 2021. 7(9). e07993. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07993.
35. Sudha M.R., Jayanthi N., Pandey D.C., Verma A.K. *Bacillus clausii* UBBC-07 reduces severity of diarrhoea in children under 5 years of age: a double blind placebo controlled study. *Benef. Microbes*. 2019. 10(2). 149-154. doi: 10.3920/BM2018.0094.

36. de Castro J.A., Guno M.J.V., Perez M.O. *Bacillus clausii* as adjunctive treatment for acute community-acquired diarrhea among Filipino children: a large-scale, multicenter, open-label study (CODDLE). *Trop. Dis. Travel. Med. Vaccines*. 2019. 5. 14. doi: 10.1186/s40794-019-0089-5.

37. Madempudi R.S. et al. *Bacillus clausii* UBBC-07 in the symptom management of upper respiratory tract infections in children: a double blind, placebo-controlled randomised study. *Beneficial Microbes*. 2022. 13(4). 331-339.

38. McFarlin B.K., Henning A.L., Bowman E.M., Gary M.A., Carbajal K.M. Oral spore-based probiotic supplementation was associated with reduced incidence of post-prandial dietary endotoxin, triglycerides, and disease risk biomarkers. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2017. 8(3). 117.

Отримано/Received 10.09.2023

Рецензовано/Revised 16.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.10.2023 ■

Information about authors

G.V. Beketova, Corresponding member of the NAMS of Ukraine, MD, PhD, Professor of the Department of Pediatrics, children Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docbektova59@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>

T.O. Bryukhanova, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: tatiana.briukhanova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8042-9063>

D.V. Lytkin, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine; e-mail: d.v.lytkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Conflicts of interests. Not declared.

G.V. Beketova¹, T.O. Bryukhanova², D.V. Lytkin³

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Bioenteroseptics — the next evolution of tools for maintaining the normal intestinal microflora

Abstract. The article presents current data on the human microbiome and its role in maintaining health and developing diseases. The characteristics of probiotic microorganisms included in the composition of classical probiotics based on *Saccharomyces*, *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains are provided, their limiting factors are characterized. A justified innovative approach to the restoration of the dominant healthy microflora is the use of those fundamentally new antimicrobial agents containing certified, safe for humans and ecosystems, specially selected probiotic microorganisms, in particular, *Bacillus clausii* UBBC-07. *Bacillus clausii* UBBC-07 spores

have a high tolerance to the gastric acid, bile and intestinal contents, which enables the strain to easily experience chemical stress, colonize the mucin layer of the intestine and realize its positive potentials. The results of the most up-to-date clinical studies are presented, confirming the effectiveness of *B. clausii* in the treatment and prevention of diarrhea of various origin (infectious and antibiotic-associated), comprehensive therapy of allergic and infectious diseases, with a proven favorable safety profile in patients of different age groups.

Keywords: microbiome; probiotics; probiotics-bioenteroseptics; *Bacillus clausii* UBBC-07; ProbeeZ® kids; ProbeeZ® DUO



Розвиток моноорганних та поліорганних фенотипів бронхіальної астми у дітей: роль комбінованих одонуклеотидних варіацій

Резюме. Актуальність. Бронхіальна астма (БА) у дітей посідає провідне місце у структурі захворюваності і смертності серед інших алергологічних і atopічних захворювань. Вона може сформуватися у вигляді моноорганного фенотипу (МОФ), а може і в поліорганному фенотипі (ПОФ) з іншими нозологіями atopічного маршу (АМ) — atopічним дерматитом (АД) та алергічним ринітом/ринокон'юнктивітом (АР/АРК). Цей процес є генетично детермінованим, велику роль у ньому відіграють одонуклеотидні варіації (англ. *single nucleotide variations* — SNV) генів філагрину (FLG), тимічного стромального лімфоциту (TSLP) та орсмукоїд-1-подібного білка 3 (ORMDL3). **Метою** цього дослідження було виявити вплив комбінацій генотипів SNV *rs_7927894 FLG*, *rs_11466749 TSLP* та *rs_7216389 ORMDL3* в розвитку МОФ та ПОФ atopічної БА у дітей. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 121 дитина основної та 105 контрольної групи. Критеріями включення до основної групи були вік від 3 до 18 років, клінічно встановлені та лабораторно підтверджені діагнози МОФ БА, ПОФ БА+АР/АРК та АД+АР/АРК+БА. Критеріями включення до контрольної групи були: вік від 3 до 18 років, виключені діагнози БА, БА+АР/АРК та АД+АР/АРК+БА. Усім дітям було проведено зскрібок слизової оболонки рота та полімеразну ланцюгову реакцію в реальному часі з отриманим матеріалом на виявлення варіантів генотипних комбінацій *rs_7927894 FLG*, *rs_11466749 TSLP* та *rs_7216389 ORMDL3*. Отримані результати були оброблені за допомогою наступних статистичних інструментів: регресійного логістичного аналізу з визначенням відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ), ROC-аналізу з визначенням площі під кривою та специфічності (Sp) і чутливості (Se), коефіцієнта кореляції Пірсона (r), точного критерію Фішера (ТКФ), коефіцієнта вірогідності Стьюдента. Значенням вірогідності було встановлено $p < 0,05$, тенденції до вірогідності — $p = 0,05-0,1$. **Результати.** Структура вірогідно найчастіших генотипів у когортах основної групи була такою: C/T *rs_7927894 FLG* + C/T *rs_7216389 ORMDL3* — БА = 8,7%; C/T *rs_7927894 FLG* + T/T *rs_7216389 ORMDL3*: БА = 21,7%, БА+АР/АРК = 18,1%, АД+АР/АРК+БА = 15,4%; C/T *rs_7927894 FLG* + A/A *rs_11466749 TSLP*: БА+АР/АРК = 31,9%, АД+АР/АРК+БА = 42,3%. Далі наведені показники впливу генотипних комбінацій на ризик розвитку фенотипів БА щодо контрольної групи. МОФ БА: C/T *rs_7927894 FLG* + T/T *rs_7216389 ORMDL3*: $r = 0,299$, ВШ = 9,44 (95% ДІ 2,07–43,03), AUC = 0,594 (0,507–0,682), Se/Sp = 21,7/97,1% ($p < 0,001$). ПОФ БА+АР/АРК: C/T *rs_7927894 FLG* + A/A *rs_11466749 TSLP*: $r = 0,136$, ВШ = 1,88 (95% ДІ 0,94–3,74), AUC = 0,560 (0,493–0,626), Se/Sp 31,9/80,0% ($p = 0,071$); C/T *rs_7927894 FLG* + T/T *rs_7216389 ORMDL3*: $r = 0,260$, ВШ = 7,49 (95% ДІ 2,05–27,37), AUC = 0,576 (0,528–0,624), Se/Sp = 18,1/97,1% ($p < 0,001$). ПОФ АД+АР/АРК+БА: C/T *rs_7927894 FLG* + A/A *rs_11466749 TSLP*: $r = 0,207$, ВШ = 2,93 (95% ДІ 1,18–7,31), AUC 0,612 (0,507–0,716), Se/Sp = 42,3/80,0% ($p < 0,05$); C/T *rs_7927894 FLG* + C/T *rs_7216389 ORMDL3*: $r = 0,173$, ВШ = 2,50 (95% ДІ 0,99–6,30), AUC = 0,592 (0,489–0,695), Se/Sp = 38,5/80,0% ($p < 0,05$); C/T *rs_7927894 FLG* + T/T *rs_7216389 ORMDL3*: $r = 0,222$, ВШ = 6,18 (95% ДІ 1,29–29,6), AUC = 0,563 (0,490–0,635), Se/Sp = 15,4/97,1% ($p < 0,01$). Відношення асоціації та ризиків розвитку фенотипів один щодо одного: БА+АР/АРК щодо БА: C/T *rs_7927894 FLG* + C/T *rs_7216389 ORMDL3*: $r = 0,171$, ВШ = 3,50 (95% ДІ 0,75–16,41), AUC = 0,582 (0,504–0,659),

$Se/Sp = 25,0/91,3\%$ ($p = 0,095$). АД+АР/АРК+БА щодо БА: C/T rs_7927894 FLG + C/T rs_7216389 ORMDL3: $r = 0,345$, ВШ = 6,56 (95% ДІ 1,26–34,23), AUC = 0,649 (0,537–0,761), $Se/Sp = 38,5/91,3\%$ ($p < 0,05$); C/T rs_7927894 FLG + A/A rs_11466749 TSLP: $r = 0,270$, ВШ = 3,48 (95% ДІ 0,92–13,17), AUC = 0,625 (0,500–0,750), $Se/Sp = 42,3/82,6\%$ ($p = 0,059$). **Висновки.** МОФ БА має вірогідну асоціацію з підвищеним ризиком розвитку при генотипній комбінації C/T rs_7927894 FLG + T/T rs_7216389 ORMDL3. ПОФ БА+АР/АРК має значимі асоціації з підвищеними ризиками розвитку при наступних генотипних комбінаціях: C/T rs_7927894 FLG + A/A rs_11466749 TSLP та C/T rs_7927894 FLG + T/T rs_7216389 ORMDL3. ПОФ АД+АР/АРК+БА має найбільше асоціації з підвищеними ризиками розвитку при наступних генотипних комбінаціях SNV: C/T rs_7927894 FLG + A/A rs_11466749 TSLP, C/T rs_7927894 FLG + C/T rs_7216389 ORMDL3, C/T rs_7927894 FLG + T/T rs_7216389 ORMDL3.

Ключові слова: бронхіальна астма; фенотипи; діти; одонуклеотидні варіації; філагрин; тимічний стромальний лімфоцит; орсумукоїд-1-подібний білок 3

Вступ

Бронхіальна астма (БА) посідає провідне місце за тяжкістю перебігу та впливом на якість життя дітей серед інших алергічних захворювань. Вона є найтяжчою нозологією atopічної триади або atopічного маршу (АМ), який складається з atopічного дерматиту (АД), алергічного риніту/ринокон'юнктивіту (АР/АРК). Вона не є найпоширенішою хворобою з усіх atopічних, проте завдає найбільшої шкоди здоров'ю дитини та її академічній успішності й загальній якості життя. Поширеність БА серед дитячого населення України становить від 0,5 до 0,6 %, і цей показник свідчить про гіподіагностику БА, аналогічні дані закордонних джерел свідчать про поширеність на рівні 5–10 % [1].

Натепер загальноприйнятим є факт сильного генетичного підґрунтя БА [2], дослідження якого дозволить краще зрозуміти та керувати механізмами її патогенезу. Дослідження на близнюках довели роль генотипу в розвитку БА на рівні 35–95 % [3]. Це, зокрема, дослідження причинних генетичних локусів та їх одонуклеотидних варіантів (англ. single nucleotide variants — SNV). Провідним методом вивчення вищезазначеного є пангеномні дослідження асоціацій різних SNV з порівнянням патернів ДНК хворих на БА з патернами ДНК фенотипово здорових людей в одних і тих самих популяціях [4].

Дослідження останніх трьох десятиріч виявили близько 417 генів, патологічні зміни яких асоційовані з розвитком БА [1, 5–7]. Ще у 2007 році Мофат та ін. в одному з перших пангеномних досліджень асоціацій (ПГДА) визначили SNV rs7216389 ORMDL3 хромосомного регіону (локусу) 17q21.1-q21.2 як один з найсильніше асоційованих з БА з дебютом у дитячому віці [7]. Трьома роками пізніше GABRIEL Consortium, складений з більшості учасників попереднього дослідження, визначив асоціацію генів ORMDL/GSDMB (rs2305480) локусу 17q21 з розвитком БА дитячого віку [9]. У іншому дослідженні було вказано на часткове визначення генів, відповідальних за БА з початком у дитячому віці, — 123 варіанти, та у дорослому віці — 56 варіантів, з перехресним обумовленням у 37 генах [10].

Проте тільки у 2014 році з'явився метааналіз ПГДА з метою виявлення SNV, які зумовлюють виникнення як моноорганного фенотипу (МОФ) БА, так й її поліорганного фенотипу (ПОФ) у поєднанні з сінною лихоманкою або АР/АРК [11]. Його результатами

стали виявлені асоціації та зв'язки з фенотипами БА: для МОФ БА це SNV гасдерміну А та тимічного стромального лімфоциту; для ПОФ БА з АР/АРК — це С-алель rs62026376 та rs41295115 біля локусу IL2RA та rs76043829 у локусі TNS1. В інших дослідженнях були виявлені гени з перехресним впливом на ризик розвитку БА та її поєднання з АД та АР/АРК [12]. У тому ж дослідженні М. Ferreira et al. було визначено роль SNV причинних генів у розвитку різних фенотипів atopічних хвороб окремо — 15 % для БА, 22 % для АР/АРК та 9 % для АД. Йохансон та ін. провели одне з перших досліджень, яке виявило SNV з перехресним впливом на комбінований фенотип БА та АР/АРК і АД — SMAD7, KLF2 та RIN3, деякі з яких були асоційовані з рівнями IgE та еозинофілії в крові [13]. Інше дослідження підтвердило роль мутацій з втратою функції гена філагрину в незалежному розвитку МОФ БА та ПОФ БА+АР/АРК/АД — c.2282del4, p.R501X, p.R447X та p.S3247X [14]. Ці мутації обумовлюють схильність до розвитку АД у ранньому дитячому віці з наступним розвитком АР/АРК та БА в рамках прогресування АМ [13, 14].

У власних дослідженнях був вивчений вплив генотипних варіантів SNV rs_7927894 гена FLG, rs_11466749 гена TSLP і rs_7216389 гена ORMDL3 на розвиток фенотипів АМ на основі БА. Так, у роботі з вивчення SNV rs_7216389 ORMDL3 визначені ризики розвитку МОФ БА — 2,97 (95% ДІ 1,08–8,14, $p < 0,01$) та БА+АР/АРК — 3,34 (95% ДІ 1,63–6,82, $p < 0,01$) [15]. У більш ранньому дослідженні встановлені ризики розвитку МОФ БА та ПОФ БА+АР/АРК щодо інших фенотипів АМ при носійстві SNV rs7927894 гена філагрину (FLG) та rs10052957 гена глюкокортикоїдних рецепторів людини підродино 3, групи С, члена 1 (NR3C1) [16]. Так, було встановлено: генотип С/С rs7927894 FLG збільшує ризик розвитку МОФ БА щодо ПОФ БА+АР/АРК до 2,82 раза (1,0–8,10, $p = 0,05$), генотип G/G rs10052957 NR3C1 вірогідно знижує ризик розвитку ПОФ БА+АР/АРК щодо АД+АР/АРК до 0,45 раза (0,21–0,97, $p < 0,05$).

Проте в жодному з вищенаведених досліджень не визначено комбінацій генотипних варіантів декількох генів, які дадуть змогу більш точно прогнозувати ризики розвитку різних фенотипів АМ.

Тому метою цього дослідження було вивчення ролі комбінацій генотипів SNV rs_7927894 гена FLG, rs_11466749 гена TSLP і rs_7216389 гена ORMDL3 у ризику розвитку БА-асоційованих фенотипів АМ у дітей.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на 2 групах дітей — основній і контрольній. Основна група складалася зі 121 дитини, які були хворі на 3 фенотипи АМ: МОФ БА — 23 пацієнти, ПОФ БА+АР/АРК — 72 пацієнти та БА+АД+АР/АРК — 26 пацієнтів. Контрольну групу становили 105 дітей, здорових щодо atopічних хвороб і хворих на патологію системи органів травлення (гастрит, дуоденіт, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, функціональні розлади біліарної системи). Віковими критеріями набору в групи дослідження був діапазон від 3 до 18 років. Когорти дітей з МОФ БА та ПОФ БА+АР/АРК використовувались як групи порівняння для визначення ризиків розвитку повного ПОФ БА+АД+АР/АРК. Перед початком дослідження батьки або інші законні представники пацієнтів-дітей підписали добровільну інформовану згоду на медичне обстеження і лікування згідно з Гельсінською декларацією з прав людини (Генеральна асамблея № 64 Всесвітньої медичної асоціації, Форталеза, Бразилія, 2013 р.) та Універсальною декларацією з біоетики та прав людини (ЮНЕСКО, Париж, Франція, 2005 р.).

Відбір і набір до основної групи дослідження проводилися на базі кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету (на момент дослідження — ДЗ «Дніпровська державна медична академія МОЗ України»), консультативно-діагностичного та стаціонарного відділень КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради». Відбір і набір до контрольної групи здійснений на базі відділення гастроентерології дитячого стаціонару КНП «Міська клінічна лікарня № 1 Дніпровської міської ради».

Матеріал для генотипування пацієнтів груп дослідження був отриманий заборою мазка слизової оболонки порожнини рота з послідовним заморожуванням при температурі -32°C та транспортуванням (зі збереженням температурного ланцюга) до лабораторії відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Визначення генотипів за досліджуваними SNV проводилося методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному

часі з обмеженою довжиною фрагмента поліморфізму (qPCR). Для цього були застосовані сертифіковані набори праймерів C__3243267_10, C__31152869_10 та C__29062108_10 (TaqMan™), які додавалися у спеціалізований аналізатор ампліфікації Applied Biosystems 7500 після виділення супернатанту ДНК зі зразків матеріалу. Відповідно до вказаних праймерів визначалися генотипні варіанти С/С, С/Т та Т/Т rs_7927894 гена *FLG*, А/А, А/Г та Г/Г rs_11466749 гена *TSLP* і С/С, С/Т та Т/Т rs_7216389 гена *ORMDL3*.

Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою статистичних програм Statistica v.6.1 (ліцензійний № AGAR909E415822FA, Statsoft Inc., США) та MedCalc Software trial version 22.003 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023). Результати розподілу за віком та статтю наведені у вигляді абсолютних та відносних величин (N, %). Асоціації між досліджуваними SNV rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP* і rs_7216389 *ORMDL3* визначені за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Для визначення ризиків виникнення фенотипів БА, БА+АР/АРК та БА+АД+АР/АРК щодо контрольної групи та один щодо одного застосований логістичний регресійний аналіз з визначенням відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ). Для деталізації прогностичної цінності отриманих показників ВШ (95% ДІ) додатково був застосований аналіз receiver operator characteristics (ROC-аналіз) з визначенням площі під кривою на графіку (англ. area under the curve — AUC) та показників специфічності (Sp) і чутливості (Se). Вірогідність різниці отриманих даних між групами дослідження перевірялася за допомогою критеріїв хі-квадрат Пірсона (χ^2) для когорт більше 5 пацієнтів та точного критерію Фішера (ТКФ) для когорт менше 5 пацієнтів. Порогом статистичної вірогідності було визначено $p < 0,05$, тенденції до статистичної вірогідності — $p = 0,05-0,1$.

Результати

Розподіл за віком і статтю наведений у табл. 1 та 2.

З табл. 1 видно, що частота виникнення ПОФ БА+АР/АРК та БА+АД+АР/АРК вірогідно збільшу-

Таблиця 1. Структура вікового розподілу за фенотипами основної та контрольної груп

Фенотип		Вік, роки				Статистична значущість відмінностей між групами (p)*			
		0–3	4–6	7–11	12–18	БА	БА+АР/АРК	АД+АР/АРК+БА	Контрольна
БА	N	0	6	12	5	–	< 0,05	< 0,01	< 0,05
	%	0,0	26,1	52,2	21,7				
БА+АР/АРК	N	1	5	28	38	< 0,05	–	> 0,05	> 0,05
	%	1,4	6,9	38,9	52,8				
БА+АД+АР/АРК	N	2	0	10	14	< 0,01	> 0,05	–	> 0,05
	%	7,7	0,0	38,5	53,8				
Контрольна група	N	2	14	32	57	< 0,05	> 0,05	> 0,05	–
	%	1,9	13,3	30,5	54,3				

Примітка: * — за критерієм χ^2 .

ється щодо базового МОФ БА зі збільшенням віку від раннього до дошкільного і шкільного.

Згідно з даними табл. 2, вірогідні статеві відмінності з контрольною групою мали пацієнти з фенотипами БА та БА+АР/АРК — хлопчики хворіють на вищезгадані фенотипи БА більше ніж в 3 рази частіше, ніж дівчатка.

В табл. 3 наведена зустрічальність генотипних варіантів rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP* і rs_7216389 *ORMDL3* при досліджуваних фенотипах та в контрольній групі.

З табл. 3 видно, що вірогідні відмінності з контрольною групою дітей без atopії були зафіксовані у носіїв наступних SNV: С/Т rs_7927894 *FLG* при ПОФ БА+АР/АРК, С/С та С/Т rs_7927894 *FLG* при повному ПОФ БА+АД+АР/АРК; А/А та А/Г rs_11466749 *TSLP* для ПОФ БА+АР/АРК та БА+АД+АР/АРК; Т/Т для МОФ БА та ПОФ БА+АР/АРК rs_7216389 *ORMDL3*, а також С/С rs_7216389 *ORMDL3* для ПОФ БА+АР/АРК.

В табл. 4 подано дані комбінованих генотипів, які мають найчастішу частоту при фенотипах АМ у дітей.

Дані табл. 4 демонструють вірогідний вплив комбінованого генотипу С/Т rs_7927894 *FLG* + С/Т rs_7216389 *ORMDL3* на ПОФ БА+АР/АРК, С/Т rs_7927894 *FLG* + Т/Т rs_7216389 *ORMDL3* — на МОФ БА, ПОФ БА+АР/АРК та БА+АД+АР/АРК, С/Т rs_7927894 *FLG* + А/А rs_11466749 *TSLP* — на ПОФ БА+АР/АРК та БА+АД+АР/АРК. У табл. 5 наведено результати обчислення асоціацій та впливу вказаних генотипних комбінацій на ризики розвитку МОФ БА та ПОФ БА+АР/АРК і БА+АД+АР/АРК.

Обговорення

У цій дослідницькій роботі вперше в Україні відображений вплив комбінованих генотипів С/Т rs_7927894 *FLG* + С/Т rs_7216389 *ORMDL3*, С/Т rs_7927894 *FLG* + Т/Т rs_7216389 *ORMDL3* та С/Т rs_7927894 *FLG* + А/А rs_11466749 *TSLP* на шанси (ри-

Таблиця 2. Структура статевого розподілу пацієнтів основної та контрольної груп

Фенотип		Стать		Разом
		Жіноча	Чоловіча	
БА	N	5	18	23
	%	21,7**	78,3**	100,0
БА+АР/АРК	N	17	55	72
	%	23,6*	76,4*	100,0
АД+АР/АРК+БА	N	7	19	26
	%	26,9***	73,1***	100,0
Контрольна група	N	42	63	105
	%	40,0	60,0	100,0

Примітки: * — $p < 0,05$; ** — $p = 0,099$; *** — $p > 0,05$ порівняно з контрольною групою за критерієм χ^2 .

Таблиця 3. Структура SNV rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP* і rs_7216389 *ORMDL3* серед пацієнтів основної та контрольної груп

Фенотип		rs_7927894 <i>FLG</i>			rs_11466749 <i>TSLP</i>			rs_7216389 <i>ORMDL3</i>		
		С/С	С/Т	Т/Т	А/А	А/Г	Г/Г	С/С	С/Т	Т/Т
БА	N	12	9	2	12	9	2	4	11	8
	%	52,2	39,1	8,7	52,2	39,1	8,7	17,4	47,8	34,8
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
БА+АР/АРК	N	28	34	10	47	23	2	10	35	27
	%	38,9	47,2	13,9	65,3	31,9	2,8	13,9	48,6	37,5
	p	> 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,05	0,066	> 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,001
АД+АР/АРК+БА	N	8	16	2	20	3	3	4	17	5
	%	30,8	61,5	7,7	77,0	11,5	11,5	15,4	65,4	19,2
	p	0,086	< 0,01	> 0,05	< 0,05	< 0,01*	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Контрольна група	N	52	34	19	53	48	4	29	60	16
	%	49,5	32,4	18,1	50,5	45,7	3,8	27,6	57,1	15,2

Примітка: p — статистична вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою за критерієм χ^2 (* — за критерієм ТКФ).

зики) розвитку фенотипів АМ, асоційованих з БА як базовою нозологією. В інших пангеномних дослідженнях, незважаючи на більші за розміром когорти і спектр дослідження, фокусувалися на ролі окремих генів у розвитку АЗ. Так, пангеномне дослідження на 12 європейських популяціях, проведене I. Marenholz та ін., визначило нові SNV-локуси, відповідальні за розвиток комбінованого ПОФ АД+БА, — це rs9357733 гена *EFHC1* на хромосомі 6p12.3 (ВШ 1,27; $p = 2,1 \times 10^{-8}$) та rs993226 між *TMT2* і *SLC6A15* на хромосомі 12q21.3 (ВШ 1,58; $p = 5,3 \times 10^{-9}$) [17]. Обмеженням цієї роботи є предикція розвитку загального ПОФ БА+ щодо моногенотипу того чи іншого SNV. У власному же

дослідженні вказані комбінації генотипів, які відповідальні за розвиток різних за комбінацією нозологій фенотипів БА. У власному дослідженні також показані ризики розвитку БА-асоційованих фенотипів у дітей залежно від носійства комбінацій SNV: збільшений до 9,44 раза (95% ДІ 2,07–43,03, $p < 0,001$) для МОФ БА при С/Т rs_7927894 *FLG* + Т/Т rs_7216389 *ORMDL3*; збільшений до 1,88 раза (95% ДІ 0,94–3,74, $p = 0,071$) для ПОФ БА+АР/АРК при С/Т rs_7927894 *FLG* + А/А rs_11466749 *TSLP* та до 7,49 раза (95% ДІ 2,05–27,37, $p < 0,001$) для С/Т rs_7927894 *FLG* + Т/Т rs_7216389 *ORMDL3*; збільшені ризики розвитку повного ПОФ БА+АД+АР/АРК: до 2,93 раза (95% ДІ 1,18–7,31,

Таблиця 4. Структура комбінованих генотипів серед пацієнтів основної та контрольної груп

Фенотип		Поєднання		
		С/Т rs_7927894 <i>FLG</i> + С/Т rs_7216389 <i>ORMDL3</i>	С/Т rs_7927894 <i>FLG</i> + Т/Т rs_7216389 <i>ORMDL3</i>	С/Т rs_7927894 <i>FLG</i> + А/А rs_11466749 <i>TSLP</i>
БА	N	2	5	4
	%	8,7	21,7	17,4
	p	> 0,05	< 0,01*	> 0,05
БА+АР/АРК	N	18	13	23
	%	25,0	18,1	31,9
	p	> 0,05	< 0,001*	0,071
АД+АР/АРК+БА	N	10	4	11
	%	38,5	15,4	42,3
	p	< 0,05	< 0,05*	< 0,05
Контрольна група	N	21	3	21
	%	20,0	2,9	20,0

Примітка: p — статистична вірогідність порівняно з контрольною групою за критерієм χ^2 (* — за ТКФ).

Таблиця 5. Статистичні параметри впливу SNV rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP* і rs_7216389 *ORMDL3* на розвиток БА-асоційованих фенотипів у дітей

Генотип	Кореляційний аналіз	Логістичний регресійний аналіз		ROC-аналіз		
	r (p)	Ризик*	ВШ (95% ДІ)	AUC (95% ДІ)	p1	Se/Sp (%)
МОФ БА						
С/Т rs_7927894 <i>FLG</i> + Т/Т rs_7216389 <i>ORMDL3</i>	0,299 (p < 0,001)	↑	9,44 (2,07–43,03)	0,594 (0,507–0,682)	0,035	21,7/97,1
ПОФ БА+АР/АРК						
С/Т rs_7927894 <i>FLG</i> + А/А rs_11466749 <i>TSLP</i>	0,136 (p = 0,071)	↑	1,88 (0,94–3,74)	0,560 (0,493–0,626)	0,078	31,9/80,0
С/Т rs_7927894 <i>FLG</i> + Т/Т rs_7216389 <i>ORMDL3</i>	0,260 (p < 0,001)	↑	7,49 (2,05–27,37)	0,576 (0,528–0,624)	0,002	18,1/97,1
ПОФ АД+АР/АРК+БА						
С/Т rs_7927894 <i>FLG</i> + А/А rs_11466749 <i>TSLP</i>	0,207 (p < 0,05)	↑	2,93 (1,18–7,31)	0,612 (0,507–0,716)	0,036	42,3/80,0
С/Т rs_7927894 <i>FLG</i> + С/Т rs_7216389 <i>ORMDL3</i>	0,173 (p < 0,05)	↑	2,50 (0,99–6,30)	0,592 (0,489–0,695)	0,078	38,5/80,0
С/Т rs_7927894 <i>FLG</i> + Т/Т rs_7216389 <i>ORMDL3</i>	0,222 (p < 0,01)	↑	6,18 (1,29–29,6)	0,563 (0,490–0,635)	0,090	15,4/97,1

$p < 0,05$) для С/Т rs_7927894 *FLG* + А/А rs_11466749 *TSLP*, до 2,50 раза (95% ДІ 0,99–6,30, $p < 0,05$) для С/Т rs_7927894 *FLG* + С/Т rs_7216389 *ORMDL3* та до 6,18 раза (95% ДІ 1,29–29,6, $p < 0,05$) для С/Т rs_7927894 *FLG* + Т/Т rs_7216389 *ORMDL3*. Метааналіз 2018 року, виконаний F. Demenias та ін., визначив 2 нові та підтвердив 9 існуючих асоціацій для комбінованого фенотипу «астма + сінна лихоманка» [18]. Незважаючи на принципову відмінність між проведеним власним дослідженням і цим метааналізом (23 948 випадків БА та БА з АР/АРК, 118 538 пацієнтів контрольної групи), є деякі схожі результати. Так, у власному дослідженні були визначені асоціації слабкої і середньої сили між комбінаціями причинних (підтверджених) генотипів та моно- і поліорганными фенотипами на основі БА. Зокрема, це: МОФ БА та С/Т rs_7927894 *FLG* + Т/Т rs_7216389 *ORMDL3* — 0,299 ($p < 0,001$); для ПОФ БА+АР/АРК це С/Т rs_7927894 *FLG* + А/А rs_11466749 *TSLP* — 0,136 ($p = 0,071$) та С/Т rs_7927894 *FLG* + Т/Т rs_7216389 *ORMDL3* — 0,260 ($p < 0,001$); для ПОФ БА+АД+АР/АРК це: С/Т rs_7927894 *FLG* + А/А rs_11466749 *TSLP* — 0,207 ($p < 0,05$), С/Т rs_7927894 *FLG* + С/Т rs_7216389 *ORMDL3* — 0,173 ($p < 0,05$) і С/Т rs_7927894 *FLG* + Т/Т rs_7216389 *ORMDL3* — 0,222 ($p < 0,01$). У тому ж дослідженні було вказано на локус *ORMDL3/GSDMB* як відповідальний за розвиток фенотипу «астма та сінна лихоманка», що взагалі збігається з результатами власного дослідження. У дослідженні Andiappan та ін. (2016) було показано, що локус 17q12-21 має вплив на розвиток БА, а не АР; зокрема, це SNV rs8076131, який вражає експресію *ORMDL3*, субодиниці 1Б регуляторного інгібітора протеїнової фосфатази 1, зв'язуючого протеїну 2 та гасдерміну Б блисучої зони яйцеклітини, та корелює з підвищеними рівнями IgE й еозинофілією [19]. У нашому дослідженні доведені патологічні впливи SNV rs_7216389 *ORMDL3* у комбінації з іншими SNV, які підвищують ризик розвитку як МОФ БА, так і її комбінацій з АР/АРК та АД. Відмінність і нерівномірність зв'язків пояснюються різним національним і кількісним складом вищевказаних досліджень — українські діти у меншій кількості та дорослі етнічно китайські пацієнти у згаданій роботі. Окремим питанням є невисока чутливість отриманих результатів для генотип-комбінацій при усіх БА-асоційованих фенотипах БА — його вирішення, на нашу думку, полягає у збільшенні SNV генів-кандидатів у генотип-панелях і збільшенні чисельності та етнічної стратифікації пацієнтів з АМ та різними фенотипами БА.

Висновки

МОФ БА вірогідно асоційований та виникає з підвищеним до 9,44 раза ризиком при носійстві генотипної комбінації С/Т rs_7927894 *FLG* + Т/Т rs_7216389 *ORMDL3*. ПОФ БА+АР/АРК значимо асоційований з підвищеними ризиками розвитку при носійстві наступних генотипних комбінацій: до 1,88 раза при С/Т rs_7927894 *FLG* + А/А rs_11466749 *TSLP* та до 7,49 раза при С/Т rs_7927894 *FLG* + Т/Т rs_7216389 *ORMDL3*. ПОФ БА+АД+АР/АРК вірогідно асоційований з

підвищеними ризиками розвитку при носійстві наступних генотипних комбінацій: до 2,93 раза при С/Т rs_7927894 *FLG* + А/А rs_11466749 *TSLP*, до 2,50 раза при С/Т rs_7927894 *FLG* + С/Т rs_7216389 *ORMDL3* та до 6,18 раза при С/Т rs_7927894 *FLG* + Т/Т rs_7216389 *ORMDL3*. Для підвищення чутливості отриманих генотип-панелей потрібне продовження вивчення максимального спектра SNV, відповідальних за розвиток БА-асоційованих фенотипів АМ, та великі мультицентрові поліетнічні когорти досліджень.

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

Інформація про фінансування. Ця робота є фрагментом дослідження кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (державний реєстраційний № 0120U101324) відповідно до бюджетної програми (КПВК 2301020 — «Наукова та науково-технічна діяльність у галузі охорони здоров'я»), що фінансується з державного бюджету Міністерством охорони здоров'я України.

Внесок авторів. Дитятковський В.О. — концепція, набір хворих у дослідження, первинна та статистична обробка отриманих даних, набір тексту, критичне рецензування написаного матеріалу, підготовка та відправка статті на публікацію; Кривуша О.Л. — набір хворих у дослідження, набір тексту, критичне рецензування написаного матеріалу, підготовка та відправка статті на публікацію; Токарева Н.М. — набір тексту, критичне рецензування написаного матеріалу, підготовка та відправка статті на публікацію.

Список літератури

1. Банадига С.В., Волошин С.Б. Генетичні маркери, що визначають виникнення та перебіг бронхіальної астми у дітей. *Сучасна педіатрія*. 2016. 2(74). 100-104. doi 10.15574/SP.2016.74.100.
2. Ntontsi P., Photiades A., Zervas E., Xanthou G., Samitas K. Genetics and Epigenetics in Asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Feb 27. 22(5). 2412. doi: 10.3390/ijms22052412.
3. Ullemar V., Magnusson P.K.E., Lundholm C., Zettergren A., Melén E., Lichtenstein P., Almqvist C. Heritability and confirmation of genetic association studies for childhood asthma in twins. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. 71. 230-238.
4. Mammen J.R., Arcoleo K. Understanding the genetics of asthma and implications for clinical practice. *J. Am. Assoc. Nurse Pr.* 2019. 31. 384-387. doi: 10.1097/JXX.0000000000000246.
5. Волосовець О.П., Досенко В.Є., Кривопустов С.П. [та ін.]. Значення однонуклеотидних поліморфізмів в генах mTOR (rs11121704) та ATG5 (rs510432) в розвитку алергічних захворювань у дітей. *Здоров'я ребенка*. 2015. № 3. С. 5-11.
6. Кмыта В., Орловський В., Приступа Л., Приступа Е. Bcl1 polymorphism of glucocorticoids receptor gene and bronchial asthma. *Georgian Med. News*. 2015 Mar. (240). 51-5. PMID: 25879559.
7. Pividori M., Schoettler N., Nicolae D.L., Ober C., Im H.K. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies. *Lancet Respir. Med.* 2019 Jun. 7(6). 509-522. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30055-4.

8. Moffatt M.F., Kabesch M., Liang L., Dixon A.L., Strachan D., Heath S., et al. Genetic variants regulating *ORMDL3* expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*. 2007. 448. 470-473. doi: 10.1038/nature06014.
9. Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F., Strachan D.P., Bouzigon E., Heath S., et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010. 363. 1211-21.
10. Ferreira M.A.R., Mathur R., Vonk J.M., Szajda A., Brumpton B., Granell R., et al.; 23andMe Research Team; eQTLGen Consortium; BIOS Consortium; Magnusson P.K.E., Karlsson R., Hinds D.A., Paternoster L., Koppelman G.H., Almqvist C. Genetic Architectures of Childhood- and Adult-Onset Asthma Are Partly Distinct. *Am. J. Hum. Genet.* 2019 Apr 4. 104(4). 665-684. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.02.022.
11. Ferreira M.A., Matheson M.C., Tang C.S., Granell R., Ang W., Hui J., et al.; Australian Asthma Genetics Consortium Collaborators. Genome-wide association analysis identifies 11 risk variants associated with the asthma with hay fever phenotype. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014 Jun. 133(6). 1564-71. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.030.
12. Ferreira M.A., Vonk J.M., Baurecht H., Marenholz I., Tian C., Hoffman J.D., et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat. Genet.* 2017. 49. 1752-1757.
13. Johansson Å., Rask-Andersen M., Karlsson T., Ek W.E. Genome-wide association analysis of 350 000 Caucasians from the UK Biobank identifies novel loci for asthma, hay fever and eczema. *Hum. Mol. Genet.* 2019 Dec 1. 28(23). 4022-4041. doi: 10.1093/hmg/ddz175.
14. Esparza-Gordillo J., Matanovic A., Marenholz I., Bauerfeind A., Rohde K., Nemat K., et al. Maternal filaggrin mutations increase the risk of atopic dermatitis in children: an effect independent of mutation inheritance. *PLoS Genet.* 2015 Mar 10. 11(3). e1005076. doi: 10.1371/journal.pgen.1005076.
15. Дитятковський В.О. Персоналізована генотип-асоційована діагностика прогресування atopічного маршу в дітей. *Здоров'я дитини*. 2023. Т. 18. № 5. С. 42-50. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.5.2023.1614>.
16. Дитятковський В.О., Науменко Н.В., Аліфіренко О.О., Пінаєва Н.Л., Філатова І.А., Таран С.М., Абатуров О.Є. Однуклеотидні варіанти генів філаггріну та глюкокортикоїдних рецепторів у дітей, хворих на різні фенотипи atopічних захворювань. *Медичні перспективи*. 2022. Т. 27. № 1. С. 132-139. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254378>.
17. Marenholz I., Esparza-Gordillo J., Rüschenhoff F., Bauerfeind A., Strachan D.P., Spycher B.D., et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nat. Commun.* 2015 Nov 6. 6. 8804. doi: 10.1038/ncomms9804.
18. Demenais F., Margaritte-Jeannin P., Barnes K.C., Cookson W.O.C., Altmüller J., Ang W., et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat. Genet.* 2018 Jan. 50(1). 42-53. doi: 10.1038/s41588-017-0014-7.
19. Andiappan A.K., Sio Y.Y., Lee B., Suri B.K., Matta S.A., Lum J., et al. Functional variants of 17q12-21 are associated with allergic asthma but not allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016 Mar. 137(3). 758-66.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.038.

Отримано/Received 05.08.2023

Рецензовано/Revised 19.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 29.09.2023

Information about authors

V.O. Dytiatkovskiy, Pediatrician, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: ditiatkovskyvo@gmail.com; phone: +380 (67) 565-48-49; <https://orcid.org/0000-0002-8508-5562>

O.L. Krivusha, 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>

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

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

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

Authors' contribution. V.O. Dytiatkovskiy — concept, recruitment of patients, primary and statistical processing of the obtained data, typing the text, critical review of the written material, preparation and submission of the article for publication; O.L. Krivusha — recruitment of patients, typing the text, critical review of the written material, preparation and submission of the article for publication; N.M. Tokareva — typing the text, critical review of the written material, preparation and submission of the article for publication.

V.O. Dytiatkovskiy, O.L. Krivusha, N.M. Tokareva
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Development of monoorganic and polyorganic phenotypes of bronchial asthma in children: the role of combined single-nucleotide variants

Abstract. Background. Bronchial asthma (BA) in children is on one of the leading places in the morbidity and mortality structure among other allergic and atopic diseases. It can be developed in the form of a monoorganic phenotype (MOPh) or a polyorganic phenotype (POPh) with other nosologies of atopic march (AM): atopic dermatitis (AD) and allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis (AR/ARC). This process is genetically determined, with single-nucleotide variants (SNV) of filaggrin (*FLG*), thymic stromal lymphopoietin (*TSLP*) and orsomucoid-like protein 3 (*ORMDL3*) genes playing a major role. The purpose of this study was to reveal the impact of rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP* and rs_7216389 *ORMDL3* SNV genotype combinations in the deve-

lopment of MOPh and POPh of atopic BA in children. **Materials and methods.** One hundred and twenty-one children of the main group and 105 controls took part in the study. The criteria for inclusion into the main group were: age from 3 to 18 years, clinically established and laboratory confirmed diagnoses of MOPh BA, POPh BA + AR/ARC and AD + AR/ARC + BA. The criteria for inclusion in the control group were: age from 3 to 18 years, excluded diagnoses of BA, BA + AR/ARC and AD + AR/ARC + BA. All children underwent swabbing of the oral mucosa and real-time polymerase chain reaction with the obtained material to detect variants of rs_7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP* and rs_7216389 *ORMDL3* genotype combinations. The results were processed

using the following statistical tools: logistic regression analysis with determination of odds ratio (OR) with 95% confidence interval (95% CI), receiver operating characteristic (ROC) analysis with determination of the area under the ROC curve (AUC), sensitivity (Se), specificity (Sp), Pearson's correlation coefficient (r), Fisher's exact test, Student's t-test. The significance value was set at $p < 0.05$, trend to reliability — at $p = 0.0–0.1$. **Results.** The structure of the significantly most frequent genotypes in the cohorts of the main group was as follows: C/T rs_7927894 *FLG* + C/T rs_7216389 *ORMDL3* — BA = 8.7 %; C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3*: BA = 21.7 %, BA + AR/ARC = 18.1 %, AD + AR/ARC + BA = 15.4 %; C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749 *TSLP*: BA + AR/ARC = 31.9 %, AD + AR/ARC + BA = 42.3 %. Next, indicators of the genotypic combinations impact on the risk of BA phenotypes development related to the control group are provided. MOPh BA: C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3*: $r = 0.299$, OR = 9.44 (95% CI 2.07–43.03), AUC = 0.594 (0.507–0.682), Se/Sp = 21.7/97.1 % ($p < 0.001$). POPh BA + AR/ARC: C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749 *TSLP*: $r = 0.136$, OR = 1.88 (95% CI 0.94–3.74), AUC = 0.560 (0.493–0.626), Se/Sp 31.9/80.0 % ($p = 0.071$); C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3*: $r = 0.260$, OR = 7.49 (95% CI 2.05–27.37), AUC = 0.576 (0.528–0.624), Se/Sp = 18.1/97.1 % ($p < 0.001$). POPh AD + AR/ARC + BA: C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749 *TSLP*: $r = 0.207$, OR = 2.93 (95% CI 1.18–7.31), AUC 0.612 (0.507–0.716), Se/Sp = 42.3/80.0 % ($p < 0.05$); C/T rs_7927894 *FLG* + C/T rs_7216389 *ORMDL3*: $r = 0.173$, OR = 2.50 (95% CI 0.99–6.30),

AUC = 0.592 (0.489–0.695), Se/Sp = 38.5/80.0 % ($p < 0.05$); C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3*: $r = 0.222$, OR = 6.18 (95% CI 1.29–29.6), AUC = 0.563 (0.490–0.635), Se/Sp = 15.4/97.1 % ($p < 0.01$). The ratio of associations and risks for developing the phenotypes related to each other: BA + AR/ARC related to BA: C/T rs_7927894 *FLG* + C/T rs_7216389 *ORMDL3*: $r = 0.171$, OR = 3.50 (95% CI 0.75–16.41), AUC = 0.582 (0.504–0.659), Se/Sp = 25.0/91.3 % ($p = 0.095$); AD + AR/ARC + BA related to BA: C/T rs_7927894 *FLG* + C/T rs_7216389 *ORMDL3*: $r = 0.345$, OR = 6.56 (95% CI 1.26–34.23), AUC = 0.649 (0.537–0.761), Se/Sp = 38.5/91.3 % ($p < 0.05$); C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749 *TSLP*: $r = 0.270$, OR = 3.48 (95% CI 0.92–13.17), AUC = 0.625 (0.500–0.750), Se/Sp 42.3/82.6 % ($p = 0.059$). **Conclusions.** MOPh BA has a significant association and an increased risk of development with the SNV genotype combination C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3*. POPh BA + AR/ARC has significant associations and increased risks of development with the following SNV genotype combinations: C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749 *TSLP* and C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3*. POPh AD + AR/ARC + BA has the most associations and increased risks of development within the following SNV genotype combinations: C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749 *TSLP*, C/T rs_7927894 *FLG* + C/T rs_7216389 *ORMDL3*, C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3*.

Keywords: bronchial asthma; phenotypes; children; single-nucleotide variants; filaggrin; thymic stromal lymphopoietin; orso-mucoid-like protein 3



Волосовець О.П., Науменко О.М., Цимбалюк Р.С., Кривопустов С.П., Грищенко Н.В., Мозирська О.В., Логінова І.О., Шевцова Т.І., Черній О.Ф., Салтанова С.Д., Ковальчук О.Л., Кривопустова М.В.

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

Досвід підготовки та атестації з педіатричних дисциплін здобувачів освіти за спеціальністю 222 «Медицина»

Резюме. Атестація випускників медичного факультету № 2 НМУ за педіатричними дисциплінами проводилась кафедрою педіатрії № 2 на станції ОСП(К)І-2 «Початкова та реанімаційна допомога новонародженій дитині» на базі Навчально-наукового центру медичних симуляцій НМУ за методологією, викладеною нами у 2022 році у часописі «Медична освіта» та представленою і схваленою на методичній нараді завідувачів кафедр педіатрії закладів вищої освіти України у рамках Сідельниковських читань. За даними анонімного опитування випускників, більшість респондентів (93,4 % вітчизняних і 91,9 % іноземних респондентів) були задоволені об'ємом станції та її практичною спрямованістю. Студенти відзначили, що саме така модель станції дозволяє в ході підготовки до складання опанувати, при використанні манекенів, виконання маніпуляцій згідно з алгоритмом початкової та реанімаційної допомоги новонародженій дитині, що може стати в нагоді за різних обставин в умовах воєнного часу. Із 338 студентів медичного факультету № 2 на оцінку «відмінно» склали ОСП(К)І-2 303 студенти, або 89,6 % від загальної кількості, на оцінку «добре» — 32 студенти, або 9,4 %, та на оцінку «задовільно» — 3 студенти (0,9 %). Дискусійним серед викладачів залишилось питання оптимальності та достатності на іспиті ОСП(К)І-2 тільки оцінки умінь з початкової та реанімаційної допомоги новонародженій дитині. Це перебивається з думкою 8,1 % вітчизняних та 6,6 % іноземних студентів, які вважають, що для досконалості і об'єктивності контролю навичок з педіатрії було б бажано введення ще однієї педіатричної станції на ОСП(К)І-2 із залученням віртуального пацієнта іншого віку. Досвід атестації з педіатричних дисциплін здобувачів вищої освіти за спеціальністю 222 «Медицина» у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця як з боку викладачів, так і студентів засвідчив її ефективність і об'єктивність в оцінці спеціальних компетенцій випускників з надання реанімаційної допомоги новонародженій дитині.

Ключові слова: ОСП(К)І-2; педіатричні дисципліни; здобувачі освіти

Вступ

На сучасному етапі розвитку медичної освіти в Україні основною формою атестації здобувачів ступеня вищої освіти «магістр» за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я» являється єдиний державний кваліфікаційний іспит (далі — ЄДКІ), який традиційно складається з таких частин: інтегрований тестовий іспит «КРОК»; об'єктивний структурований практичний (клінічний) іспит (далі — ОСП(К)І-2); міжнародний іспит з основ

медицини; іспит з англійської мови професійного спрямування [1].

Уперше оцінку професійних компетентностей майбутніх лікарів за методикою ОСП(К)І провів у 1975 році професор Ronald Harden (University of Dundee), який нині є знаним керівником Association for Medical Education in Europe (AMEE). Він визначив ОСП(К)І як альтернативу теоретичним складовим іспитів [2]. Така форма практично-орієнтованого іспиту у закладі вищої медичної освіти дозволяє перевірити реальну готов-

ність випускника виконувати або на реальному об'єкті майбутньої професійної діяльності (людина), або ж на моделі такого об'єкта (фантом, муляж, ситуаційне завдання тощо) виробничі функції, які неможливо оцінити методом стандартизованого тестування [3].

У 2022/2023 навчальному році після складання студентами 6-го курсу медичних факультетів інтегрованого тестового іспиту «КРОК-2» вперше в історії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (далі — НМУ) була проведена складова II етапу єдиного державного кваліфікаційного іспиту для здобувачів НМУ ступеня вищої освіти «магістр» за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я» у вигляді ОСП(К)І-2, що проводився на низці станцій щодо оцінки їх спеціальних компетенцій [4–6].

Атестація випускників медичного факультету № 2 НМУ за педіатричними дисциплінами проводилась кафедрою педіатрії № 2 на станції ОСП(К)І-2 «Початкова та реанімаційна допомога новонародженій дитині» (тривалістю 10 хвилин) на базі Навчально-наукового центру медичних симуляцій НМУ за методологією, викладеною нами у 2022 році у часописі «Медична освіта» та представленою і схваленою на методичній нараді завідувачів кафедр педіатрії закладів вищої освіти України у рамках Сідельниковських читань [7].

До компетентностей, які оцінювалися на станції, були віднесені: здатність студентів до діагностування невідкладного стану у дитини при народженні; здатність до визначення тактики надання екстреної медичної допомоги новонародженій дитині; здатність до виконання медичних маніпуляцій при проведенні початкової та реанімаційної допомоги новонародженій дитині.

Вибір саме такої станції був обумовлений унікальністю періоду новонародженості у житті дитини, значною питомою вагою смертності дітей унаслідок перинатальних критичних станів у структурі малюкової смертності та необхідністю оцінки оволодіння здобу-

вачами вищої освіти практичними навичками щодо надання початкової та реанімаційної допомоги дитині з урахуванням динаміки її стану відповідно до вимог Уніфікованого клінічного протоколу «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженним в Україні», затвердженого МОЗ України [8].

Мета: надати досвід кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця щодо підготовки і проведення у 2023 році атестації випускників НМУ за спеціальністю 222 «Медицина» з педіатричних дисциплін на станції ОСП(К)І-2 «Початкова та реанімаційна допомога новонародженій дитині» та оцінку цих процесів з боку здобувачів вищої освіти.

Матеріали та методи

По завершенню вивчення дисципліни «Педіатрія» та складання ЄДКІ кафедрою педіатрії № 2 НМУ проведено анонімне опитування 82 випускників (37 вітчизняних та 45 іноземних) за спеціальністю 222 «Медицина» щодо вивчення рівня задоволеності здобувачів вищої освіти підготовкою та проведенням їх атестації.

Питання анкети були присвячені підготовці та результатам складання тестового іспиту «КРОК-2» та педіатричної станції ОСП(К)І-2 «Початкова та реанімаційна допомога новонародженій дитині».

Опитування проводилося за допомогою анкети Google Forms, яка містила питання з варіантами відповідей та/або пропозицію вказати свій варіант відповіді.

Результати та обговорення

Відомо, що результати навчання значною мірою залежать від мотивації та ступеня підготовленості здобувача вищої освіти [9]. Тому перш за все важливо було дізнатися, наскільки мотивовані студенти навчалися і склали ЄДКІ у 2022/2023 навчальному році.

Майже 90 % вітчизняних випускників визначилися щодо продовження навчання в інтернатурі з обраної

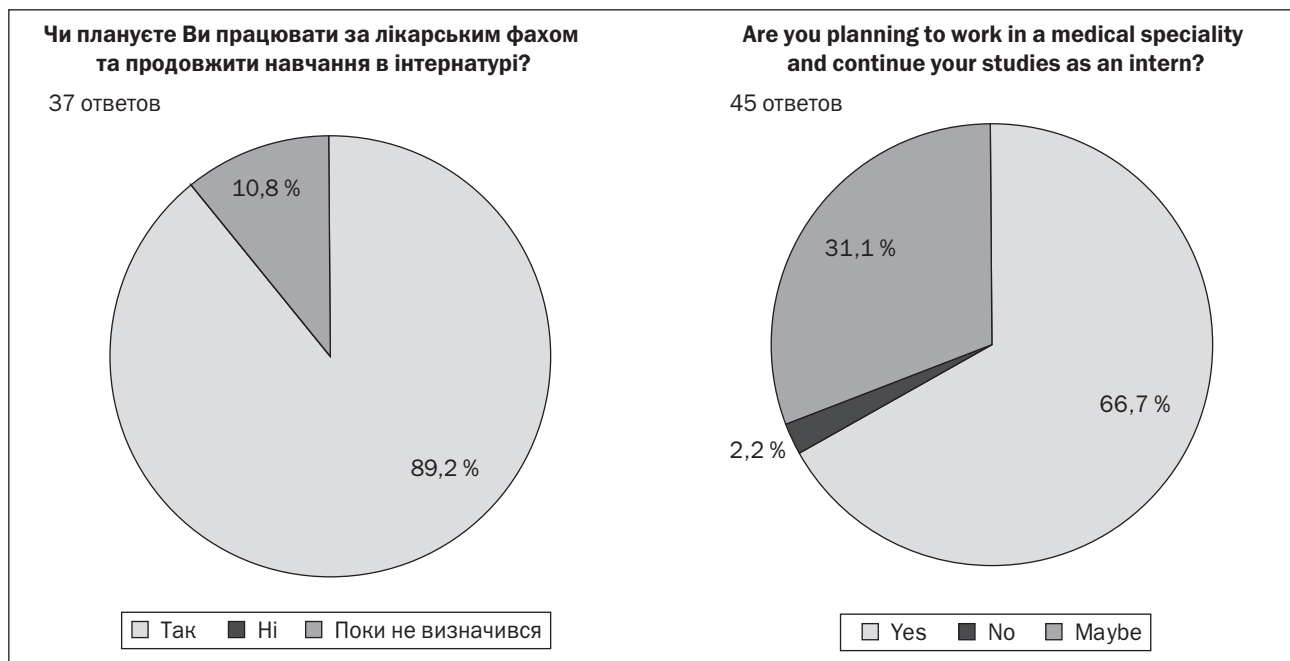


Рисунок 1

спеціальності. Це надає оптимізму щодо перспектив розвитку галузі охорони здоров'я, враховуючи потребу у якісно підготовлених медичних кадрах за умов воєнного стану та триваючої пандемії, що вкрай негативно вплинули на стан здоров'я дітей [10, 11]. Серед іноземних випускників тільки 66,7 % були впевнені у своїй майбутній лікарській професії (рис. 1).

Усі 82 респонденти вивчали педіатричну дисципліну на кафедрі педіатрії № 2 НМУ протягом 5 років — з 2-го по 6-й курс. З них більше ніж 90 % як серед українських, так і серед іноземних студентів висловились схвально щодо отримання достатнього рівня знань на кафедрі педіатрії. «Так» відповіли 56,8 % та «радіше так» — 35,1 % вітчизняних студентів. Іноземні здобувачі були більш впевнені у своїх відповідях — 91,0 та 8,9 % відповідно.

Для досягнення професійного успіху випускник має набути низку фахових компетентностей під час засвоєння навчальної програми. На думку більшості вітчизняних та іноземних студентів, саме опануванню практичних навичок має приділятися найбільше уваги. Однак серед інших складових програми вітчизняні студенти віддають перевагу комп'ютерним технологіям, а іноземні — симуляційним технологіям (рис. 2).

Тільки 46,7 % іноземних респондентів вважають найбільш затребуваною теоретичну складову підготовки з дисципліни, тоді як абсолютна більшість вітчизняних студентів віддають перевагу опануванню практичних навичок. Імовірно, відповідь студентів-іноземців зумовлена як вимушеною значною тривалістю дистанційного навчання, так і традиційним для інших країн підходом щодо опанування роботи з пацієнтом лише на етапі резидентури.

Під час атестації здобувачі вищої освіти мають продемонструвати свій рівень фахових компетенцій з усіх розділів дисципліни «Педіатрія». Тому при анкетуванні було важливим визначити, який педіатричний модуль виявився для них найскладнішим у процесі навчання. Відповіді вітчизняних та іноземних випускників відрізняються: для 43,2 % вітчизняних респондентів більш складними були змістові модулі «неонатологія, хвороби системи крові та ендокринної системи у дітей», тоді як у 44,4 % іноземних здобувачів частіше виникали труднощі під час вивчення пропедевтики педіатрії (рис. 3). Ймовірно, це пов'язано з адаптацією іноземних студентів до життя в іншій країні в перші роки навчання, проблемами спілкування з пацієнтами.

Найцікавішим як для вітчизняних, так і для іноземних студентів став завершальний модуль з педіатрії на 6-му курсі, коли увага акцентувалася на диференціальній діагностиці захворювань дитячого віку та наданні невідкладної допомоги дітям при критичних станах. Вочевидь, це обумовлено накопиченням широкого діапазону знань, отриманих протягом попередніх п'яти років навчання, проблемно-орієнтованою тематикою і практичною спрямованістю, що сприяє формуванню інтегральних уявлень у випускників щодо найбільш поширеної патології дитячого віку.

З огляду на те, що останній навчальний рік проходив цілком в умовах воєнного стану та передбачав змішаний формат навчання, як очне, так і дистанційне, дуже важливим було з'ясувати, як студенти оцінюють якість навчання за обставин, що склалися. 67,5 % вітчизняних і 62,2 % іноземних студентів висловились, що вимушене дистанційне навчання, безумовно, погіршило його

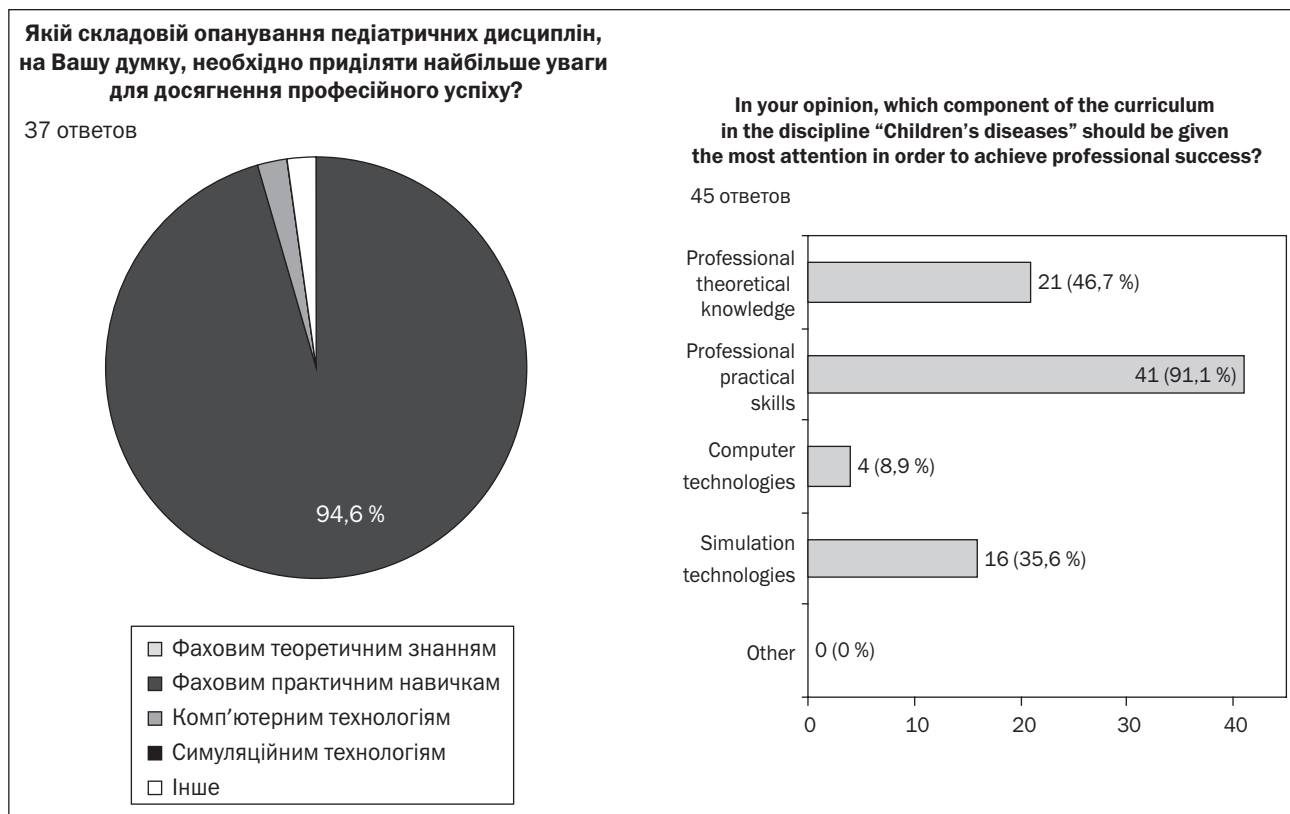


Рисунок 2

якість. Однак викладачі кафедри доклали максимальних зусиль, щоб навіть при дистанційній формі навчання забезпечити комунікацію з внутрішньо переміщеними студентами та з тими, хто знаходився за кордоном, шляхом організації конференцій на платформах Zoom, Discord, Google Classroom тощо для розбору клінічних кейсів, визначення рівня підготовки студентів, пояснення проблемних питань у межах теми заняття.

Як наслідок, більшість викладачів, які працювали з випускниками, потрапили до рейтингу найкращих на кафедрі за результатами опитування; 93,5 % респондентів зазначили, що оцінювання знань з дисципліни відбувалось об'єктивно.

Першим етапом ЄДКІ є складання інтегрованого тестового іспиту «КРОК-2», під час якого перевіряється теоретичний рівень знань. На кафедрі педіатрії № 2 НМУ відпрацьована система тренінгів та контролю: щоденне розв'язання тестових завдань (ТЗ) у форматі «КРОК-2» з відповідних тем на платформі «Лікар»; самостійний тренінг студентів з використанням банку ТЗ кафедри, результати якого відслідковуються викладачами та, відповідно, формується група ризику, з якою проводяться додаткові консультації; розв'язання ТЗ як складова підсумкового контролю. Було з'ясовано, як випускники оцінюють свій рівень можливості правильно відповісти на запитання педіатричної складової тестового іспиту на основі знань, здобутих на кафедрі (рис. 4).

84,20 % іноземних студентів та 91,8 % вітчизняних відзначили, що труднощів при відповіді на запитання педіатричного субтесту інтегрованого тестового іспиту

«КРОК-2» не відчували. Проте 8,9 % іноземних респондентів вважали, що рівень отриманих знань був недостатнім для успішного складання іспиту «КРОК-2».

Варто зазначити, що у 2022/2023 навчальному році 79,6 % випускників медичного факультету № 2 НМУ успішно склали інтегрований іспит «КРОК-2». Серед випускників факультету підготовки іноземних громадян НМУ результати складання цього етапу ЄДКІ були дещо гіршими, а саме — 61,9 %, що, вочевидь, пов'язано з переважно дистанційним навчанням в умовах воєнного стану та пандемії.

Другий етап ЄДКІ, складання ОСП(К)І-2, проходив у НМУ вперше і в непростих умовах воєнного стану. Професорсько-викладацький колектив та адміністрація НМУ доклали чимало зусиль, щоб іспит відбувся згідно з чинним законодавством. Перевірка практичної підготовки студентів проводилась із залученням викладачів трьох кафедр педіатрії НМУ імені О.О. Богомольця. З метою об'єктивності результатів розклад складання іспитів був створений таким чином, щоб викладачі оцінювали студентів, які навчались на інших кафедрах педіатрії.

Складанню ОСП(К)І-2 передувала ретельна підготовча робота, яка включала інформування студентів за місяць до початку атестації здобувачів вищої освіти про умови допуску до атестації, регламент проведення ОСП(К)І, критерії оцінки вмінь та навичок випускників, розклад ОСП(К)І, а також про необхідність дотримання принципів академічної доброчесності під час атестації; розробку і розміщення на сайтах педіа-

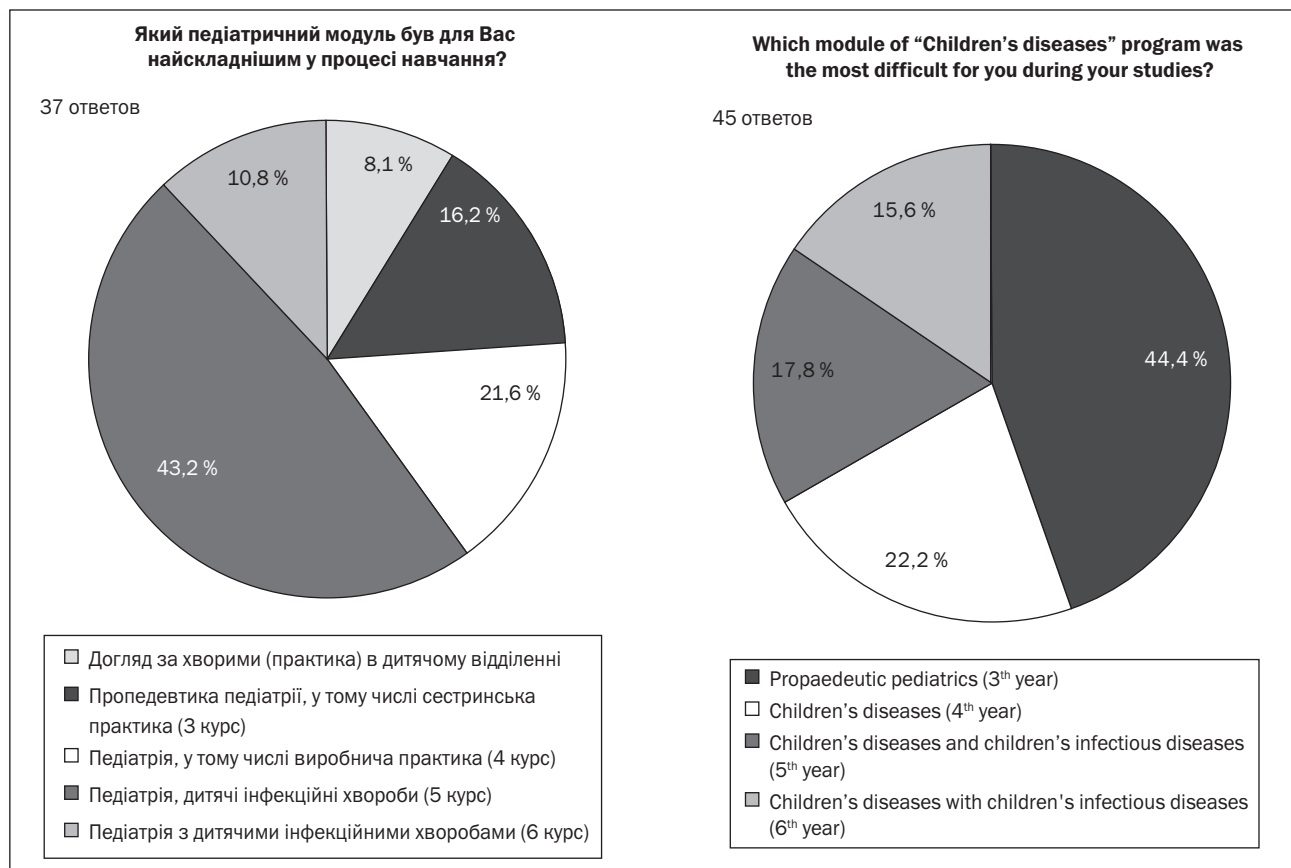


Рисунок 3

тричних кафедр паспорта станції «Початкова та реанімаційна допомога новонародженій дитині»; створення та розміщення на сайті кафедри однойменного відеофільму українською та англійською мовами (<https://www.youtube.com/watch?v=BvA-DiaAvpQ>); проведення тренінгів для студентів, екзаменаторів, асистентів і «аватарів» на клінічних базах кафедри та у Навчально-науковому центрі медичних симуляцій НМУ; обговорення питань удосконалення проведення іспиту на засіданнях ЦМК з педіатричних дисциплін, кафедральних та міжкафедральних нарадах.

Формат складання ОСП(К)І-2 для студентів НМУ імені О.О. Богомольця був змішаний: абсолютна більшість вітчизняних студентів проходила атестацію в очному форматі, але, враховуючи воєнний стан у країні, 5,2 % осіб склали ОСП(К)І-2 за дистанційною формою за допомогою платформи Zoom. 466 студентів факультету підготовки іноземних громадян НМУ склали цей іспит переважно дистанційно.

Проводився відеозапис усіх дій студентів й екзаменаторів задля дотримання принципів академічної доброчесності під час атестації.

Шляхом опитування випускників було з'ясовано, як випускники оцінюють свій рівень підготовленості до складання ОСП(К)І-2. 89,2 % вітчизняних та 84,4 % іноземних респондентів відповіли схвально щодо своєї впевненості у володінні практичними навичками для складання іспиту.

Також студенти відмітили достатній рівень висвітлення на сайті кафедри методичних матеріалів, відеофільмів, графіків консультацій (зокрема, онлайн) для

забезпечення підготовки до складання ОСП(К)І-2 (100,0 % іноземних респондентів і 86,5 % вітчизняних). На жаль, 10,8 % вітчизняних студентів відповіли, що не відвідували консультації як тимчасово переміщені особи через обмеження доступу до зв'язку на час їх проведення.

З метою подальшого удосконалення роботи станції було з'ясовано питання щодо таймінгу під час складання іспиту. Майже 100 % здобувачів, як іноземних, так і вітчизняних, відзначили, що часу для виконання усіх дій згідно з алгоритмом проведення ОСП(К)І-2 «Початкова та реанімаційна допомога новонародженій дитині» було цілком достатньо.

За даними анонімного опитування випускників, більшість респондентів (93,4 % вітчизняних і 91,9 % іноземних) були задоволені об'ємом станції та її практичною спрямованістю. Студенти відзначили, що саме така модель станції дозволяє в ході підготовки до складання опанувати, при використанні манекенів, виконання маніпуляцій згідно з алгоритмом початкової та реанімаційної допомоги новонародженій дитині, що може стати в нагоді за різних обставин в умовах воєнного часу.

Із 338 студентів медичного факультету № 2 на оцінку «відмінно» склали ОСП(К)І-2 303 студенти, або 89,6 % від загальної кількості, на оцінку «добре» — 32 студенти, або 9,4 %, та на оцінку «задовільно» — 3 студенти (0,9 %).

Дискусійним серед викладачів залишилось питання щодо оптимальності та достатності на ОСП(К)І-2 тільки оцінки умінь з надання початкової та реанімаційної допомоги новонародженій дитині. Це перекликається з думкою 8,1 % вітчизняних та 6,6 % іноземних

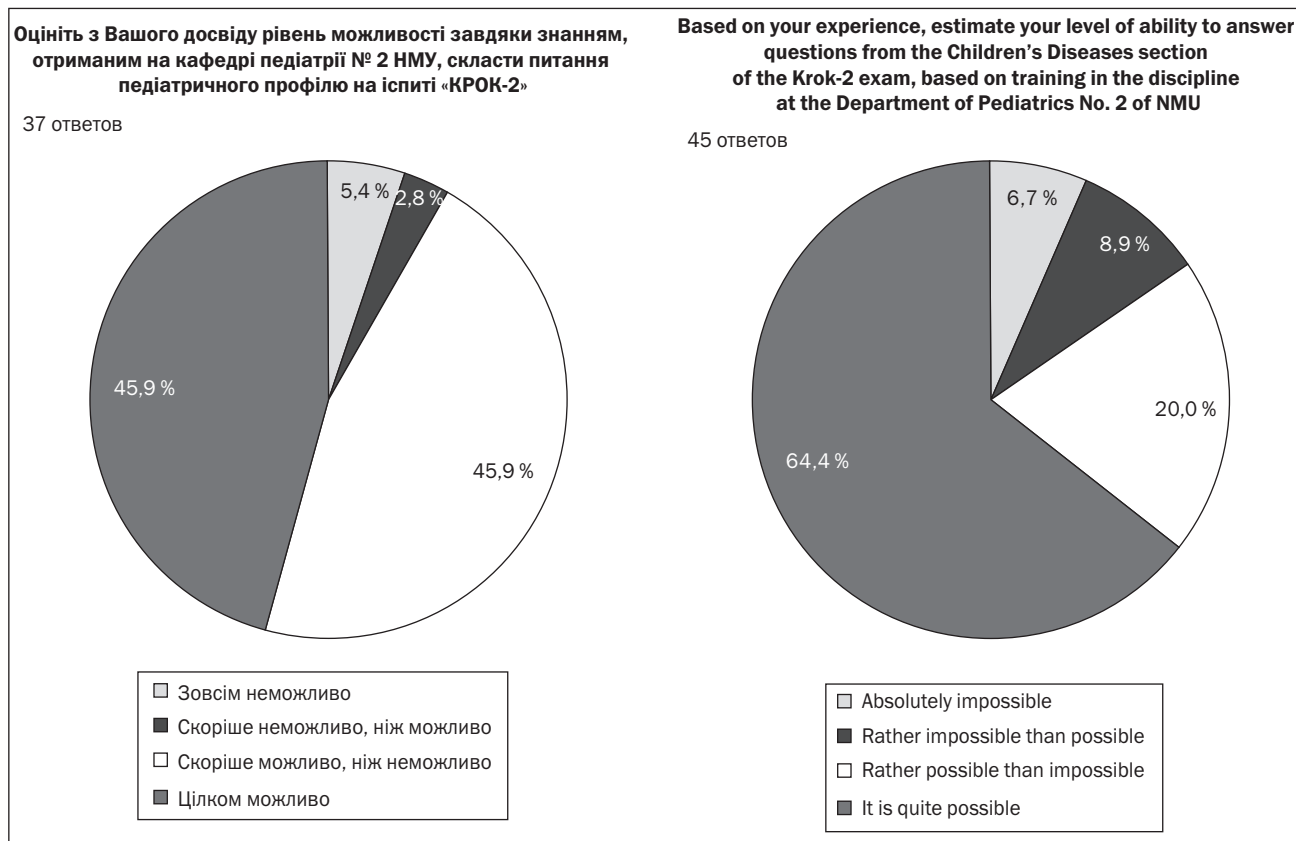


Рисунок 4

студентів, які вважають, що з метою удосконалення і об'єктивності контролю навичок з педіатрії доцільно запровадження додаткової педіатричної станції під час складання ОСП(К)І-2 із залученням віртуального пацієнта іншого періоду дитячого віку.

Висновки

1. Досвід атестації з педіатричних дисциплін здобувачів вищої освіти за спеціальністю 222 «Медицина» у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця як з боку викладачів, так і студентів засвідчив її ефективність і об'єктивність в оцінці спеціальних компетенцій випускників з надання реанімаційної допомоги новонародженій дитині.

2. Ступінь підготовки здобувачів вищої освіти за спеціальністю 222 «Медицина» у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця для проходження станції ОСП(К)І-2 «Початкова та реанімаційна допомога новонародженій дитині» був достатнім.

3. Результати складання ОСП(К)І-2 випускниками медичного факультету № 2 НМУ були кращими за складання ними першого етапу ЄДКІ — іспиту «КРОК-2», що було обумовлено кращою практичною підготовленістю здобувачів вищої освіти до другого етапу ЄДКІ під час поточного навчального процесу.

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

Список літератури

1. Постанова Кабінету Міністрів України від 28.03.2018 р. № 334 «Про затвердження Порядку здійснення єдиного державного кваліфікаційного іспиту для здобувачів ступеня вищої освіти магістр за спеціальностями галузі знань 22 «Охорона здоров'я». 2018.
2. Harden R.M. Assessment of clinical competence using an objective structured clinical examination (OSCE). *Medical Education*. 1979. 13. 39-54.
3. Перцева Т.О., Шпонька І.С., Захаров С.В., Ханюков О.О., Кравченко О.І. Застосування об'єктивного структурованого клінічного іспиту як етапу проведення атестації випускників Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України». *Медична освіта*. 2019. 3(д). С. 45-47. DOI: 10.11603/me.2414-5998.2019.3.10122. Доступно: https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/med_osvita/article/view/10122.

4. Наказ НМУ від 06.04.2023 № 260 «Про підготовку до проведення компоненту другого етапу ЄДКІ об'єктивного структурованого практичного (клінічного) іспиту (ОСП(К)І) у 2022/2023 навчальному році за спеціальністю 222 «Медицина». НМУ. 2023.

5. Наказ НМУ від 17.04.2023 № 288 «Про проведення атестації здобувачів вищої освіти за другим (магістерським) рівнем вищої освіти зі спеціальності 222 «Медицина» у 2022/2023 навчальному році». НМУ. 2023.

6. Маричереда В.Г. Організація та проведення об'єктивного структурованого клінічного іспиту. *Методичні рекомендації. ОНМУ*, 2020. 84 с. Доступно: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/6520>.

7. Волосовець О.П., Кривоустов С.П., Починок Т.В., Логінова І.О., Шевцова Т.І., Слюсар Н.А., Корх Л.М. Модель екзаменаційної педіатричної станції «Початкова та реанімаційна допомога новонародженій дитині» як компоненти об'єктивного структурованого практичного (клінічного) іспиту здобувачів ступеня вищої освіти Магістр за спеціальністю 222 «Медицина» галузі. *Медична освіта [інтернет]*. 2022. № (1). С. 43-7. Доступно: https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/med_osvita/article/view/12940.

8. Volosovets O.P., Abatur A.E., Beketova G.V., Zabolotko V.M., Rudenko N.G. et al. Birth rate, perinatal mortality and infant mortality in Ukraine: evolution from 1991 to 2021 and current risks. *Здоров'я дитини*. 2022. Т. 17(7). С. 6-16. doi: 10.22141/2224-0551.17.7.2022.1535.

9. Мишина Н.В., Ільченко С.І., Єфанова А.О. Динаміка показників навчальної мотивації студентів медичного ВНЗ на різних етапах навчання. *Здоров'я дитини*. 2019. Т. 14 (2). С. 96-102. doi: 10.22141/2224-0551.14.2.2019.165545.

10. Антикін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Камінська Т.М., Банадига Н.В., Колоскова О.К., Личковська О.Л., Гаращенко Т.А., Подольський В.В., Подольський В.В. Аналіз поширеності COVID-19 серед дитячого населення України в перший рік пандемії. *Здоров'я дитини*. 2023. Т. 18 (1). С. 1-5. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1551>.

11. Volosovets O., Vyhovska O., Kryvopustov S., Mozyrska O., Yemets O., Volosovets A., Feleszko W. Problems of providing medical care to children of Ukraine as a result of russian aggression. *Здоров'я дитини*. 2023. Т. 18 (3). С. 157-161. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1578>.

Отримано/Received 09.09.2023

Рецензовано/Revised 16.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.10.2023 ■

Information about authors

O.P. Volosovets, Corresponding member of NAMNU, MD, PhD, Professor, Head at the Department of pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: volosovec@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>; Research ID: 1624047; Scopus ID: 57204219098

O.M. Naumenko, Member of National academy of medical sciences of Ukraine, PhD, DoMS, Professor, First Prorector, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9001-7580>; Scopus Author ID: 7005396556

R.S. Tsybaliuk PhD, Associated professor, Dean Medical faculty 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2024-6425>

S.P. Kryvopustov, MD, PhD, Professor of the Department of pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>; Research ID: AAD-1339-2020; Scopus ID: 57202620713

N.V. Grischenko, PhD, Associated professor of Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7267-1773>; Researcher ID B-2216-2014

O.V. Mozyrska, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

I.O. Loginova, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: docirinaloginova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9903-7011>; Research ID: 4689338

T.I. Shevtsova, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: t_shevtsova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1884-5987>; Research ID: 4706336

O.F. Chernii, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: olenachernii@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2034-2115>; Research ID: ABQ-2949-2022; Scopus ID: 57549270900

S.D. Saltanova, PhD, Associated professor of Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4828-9339>; Scopus Author ID 6506446368

O.L. Kovalchuk, PhD, Associated professor of Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1393-0090>

M.V. Kryvopustova, PhD, Assistant Professor of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7200-4703>; Research ID: 3650344

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.

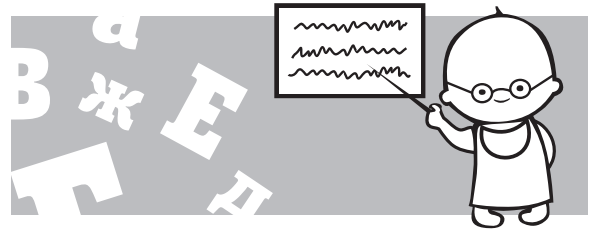
O.P. Volosovets, O.M. Naumenko, R.S. Tsymbaliuk, S.P. Kryvopustov, N.V. Grischenko, O.V. Mozyrska, I.O. Loginova, T.I. Shevtsova, O.F. Chernii, S.D. Saltanova, O.L. Kovalchuk, M.V. Kryvopustova
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Experience of training and certification in pediatric disciplines of students majoring in 222 “medicine” specialty

Abstract. Certification of graduates of the Faculty of Medicine 2 of the National Medical University (NMU) in pediatric disciplines was conducted by the Department of Pediatrics 2 at the objective structured practical (clinical) exam 2 (OSP(C) E-2) station “Initial and resuscitation care to a newborn child” on the basis of the Educational and Scientific Center of Medical Simulations of the NMU. The methodology that we introduced in 2022 in the Medical Education journal was presented and approved at the methodical meeting of the heads of departments of pediatrics of higher education institutions of Ukraine during the Sidelnikov readings. The data of an anonymous survey of graduates demonstrated that most respondents (93.4 % of domestic and 91.9 % of foreign ones) were satisfied with the volume of the station and its practical orientation. The students noted that during preparation to exam, this particular model of the station allows them to master, when using mannequins, manipulations according to the algorithm of initial and resuscitation care to a newborn child, which can be useful under various circumstanc-

es in wartime conditions. Out of 338 students of the Faculty of Medicine 2, 303 (89.6 %) passed the OSP(C)E-2 exam with an “excellent” grade, 32 (9.4 %) with a “good” grade, and 3 (0.9 %) with a “satisfactory” grade. The issue of optimality and adequacy of assessing only the skills in initial and resuscitation care to a newborn child at the OSP(C)E-2 exam remained debatable among teachers. This corresponds to the opinion of 8.1 % of domestic and 6.6 % of foreign students who believe that for perfection and objectivity of pediatric skills assessment, it would be desirable to introduce one more pediatric station for the OSP(C) E-2 exam with the involvement of a virtual a patient of a different age. Experience of certification in pediatric disciplines of higher education graduates majoring in 222 “medicine” specialty at the Bogomolets National Medical University, both teachers and students, testified to its effectiveness and objectivity in assessing the special competencies of graduates in providing resuscitation care to a newborn child.

Keywords: OSP(C)E-2; pediatric disciplines; students



Боярчук О.Р.¹, Антонюк І.М.²

¹Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна

²КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР, м. Тернопіль, Україна

Пацієнт-орієнтований підхід до ведення дітей з рідкісними захворюваннями: роль співпраці лікарів, медичних сестер і пацієнтів

Резюме. Метою нашої роботи було визначити ефективні стратегії пацієнт-орієнтованого підходу у веденні дітей з рідкісною патологією і роль співпраці медичних працівників і пацієнтів у забезпеченні цього підходу. Пацієнт-орієнтований підхід, основними принципами якого є повага до цінностей, уподобань і потреб пацієнтів, залучення родини і друзів, координація та інтеграція опіки, інформованість, комунікація та освіта, фізичний комфорт, емоційна підтримка і зменшення страху і тривоги пацієнтів, наступність і доступність, є на сьогодні найефективнішою моделлю медичної допомоги пацієнтам з рідкісними захворюваннями. Для його успішного впровадження важливою є цілеспрямована політика закладу з активним залученням як керівників закладу, так і медичних працівників різного рівня (лікарів, медичних сестер) у співпраці з пацієнтськими організаціями для забезпечення й урахування потреб пацієнтів, визначення конкретних цілей і завдань. Освіта медичного персоналу і підвищення обізнаності пацієнтів є невід'ємними складовими ефективного підходу. Сімейно-орієнтовані обходи, як вид пацієнт-орієнтованого підходу, сприяють підвищенню задоволеності пацієнтів, поліпшенню комунікації медичного персоналу з пацієнтами та їхніми сім'ями, зменшенню рівня стресу, пов'язаного з госпіталізацією, підвищенню обізнаності й безпеки пацієнтів; дозволяють спільно вирішувати питання діагностики й лікування, планування виписки. Координація опіки над пацієнтами з рідкісними захворюваннями є основним аспектом інтегрованої допомоги на різних рівнях. Завдяки співпраці медичної спільноти з пацієнтськими організаціями вдалося досягнути суттєвого поступу в поліпшенні діагностики й лікування орфанних хворих, впровадженні стандартів лікування, які базуються на доказах і кращих світових практиках. Неоціненним досвідом є співпраця з міжнародними профільними і пацієнтськими організаціями з перших днів російської агресії проти України задля порятунку пацієнтів з рідкісними захворюваннями й тяжкими станами.

Ключові слова: рідкісні захворювання; пацієнт-орієнтований підхід; сімейно-орієнтовані обходи; лікарі; медичні сестри; пацієнтські організації

На сьогодні відомо близько 8 тисяч рідкісних (орфанних) захворювань [1]. Кожен пацієнт з орфанним захворюванням є унікальним і потребує мультидисциплінарної та міжгалузевої медичної допомоги. Шлях до діагнозу в пацієнтів з рідкісними захворюваннями часто триває роки, а ефективні методи лікування розроблені лише для 5 % хвороб, що призводить

до розчарування пацієнтів у системі охорони здоров'я. Створення пацієнтських організацій, які об'єднують хворих з рідкісними хворобами та їхні сім'ї, сприяло початку конструктивного діалогу між пацієнтами і медичною спільнотою [2]. На думку пацієнтських організацій, найефективнішою моделлю медичної допомоги пацієнтам з рідкісними захворюваннями є пацієнт-орі-

ентований, міждисциплінарний і цілісний підхід [3]. Як первинні (профілактика, діагностика, лікування), так і вторинні цілі моделі, такі як обмін інформацією, управління якістю, визначення потреб, дослідження і розробки, сприяють вигоді пацієнта.

Метою нашої роботи було визначити ефективні стратегії пацієнт-орієнтованого підходу у веденні дітей з рідкісною патологією і роль співпраці медичних працівників і пацієнтів у забезпеченні цього підходу.

Пошук літературних джерел щодо пацієнт-орієнтованого підходу проводився в PubMed і Google Scholar. Для пошуку використовували поєднання таких термінів: patient-centered care, rare diseases, doctors, nurses, patient, collaboration.

Принципи та стратегії пацієнт-орієнтованої опіки

Принципи пацієнт-орієнтованого підходу були розроблені дослідниками з Гарвардської медичної школи, які для їх формування використовували опитування різних фокус-груп (пацієнтів, членів їх сімей, медичний персонал) [4, 5]. Основними принципами такого підходу є повага до цінностей, уподобань і потреб пацієнтів; залучення родини і друзів; координація та інтеграція догляду; інформованість, комунікація та освіта; фізичний комфорт; емоційна підтримка і зменшення страху й тривоги; наступність; доступ до догляду. Принципи пацієнт-орієнтованого підходу зосереджені на високоякісному медичному обслуговуванні з урахуванням досвіду і поглядів пацієнтів, що має важливе значення для поліпшення охорони здоров'я [6]. Даний підхід є надважливим для пацієнтів з рідкісними захворюваннями, адже кожен такий пацієнт є унікальним і особливим. Певні захворювання є настільки рідкісними, що можуть зустрічатись лише поодинокі випадки захворювання не тільки в певних країнах, але й у всьому світі [7], тому історія і досвід кожного пацієнта є неоціненними.

Останніми роками все частіше використовують термін «персоніфікована опіка (догляд)» (person-centered care), що не змінює суті підходу, орієнтованого на пацієнта та сім'ю, і поєднує правильну допомогу в потрібний час у потрібному місці з пріоритетами, визначеними пацієнтом і сім'єю [8].

Упровадження та підтримка пацієнт-орієнтованого підходу є непростим завданням, оскільки необхідно оцінювати практики, які мають докази високої якості та добрі результати [5]. Перші спроби оцінити пацієнт-орієнтований підхід були зроблені в клініках Johns Hopkins University [5, 9]. Дослідниками були визначені найбільш позитивні стратегії і практики. Зокрема, у поліпшенні реагування важливу роль відіграли проактивні сестринські обходи й обходи керівника. Для поліпшення практики виписки пацієнта використовувалися міждисциплінарні обходи з обговоренням плану виписки, дзвінки після виписки для обговорення прогресу пацієнта чи відповідей на запитання, які будуть виникати, і створення плану подальших дій пацієнта. Для забезпечення взаємодії між клініцистом і пацієнтом лікарні пропагували бажану

поведінку працівників і встановлювали стандарти поведінки, за які відповідали працівники. Подібні стратегії також використовувалися для успішного впровадження втручань [9].

Загалом дослідниками було виділено основні ефективні стратегії впровадження пацієнт-орієнтованої опіки [9]:

- використання даних зворотного зв'язку;
- регулярні обходи медичних сестер;
- затверджена стратегія поліпшення опіки над пацієнтами на рівні правління/виконавчого директора;
- визначені конкретні цілі щодо поліпшення опіки;
- упровадження втручань на базі підрозділів;
- започатковані загальнолікарняні кампанії чи ініціативи;
- упровадження широких освітніх заходів;
- визнання найкращих практик і команд лікарні;
- розробка нової політики;
- заохочення за високу продуктивність;
- розробка нових кадрових положень.

Зазначені заходи і стратегії є важливими для задоволення потреб пацієнтів, зменшення їхнього фізичного дискомфорту і забезпечення адекватного спілкування [10].

Constand та ін. [11] провели аналіз досліджень, які стосувались пацієнт-орієнтованого підходу. Було визначено 25 різних структур/моделей пацієнт-орієнтованої опіки. На основі проведеного аналізу автори виділили три основні компоненти/стратегії догляду, орієнтованого на пацієнта: ефективне спілкування, партнерство і поліпшення здоров'я (табл. 1).

Отже, усі визначені компоненти пацієнт-орієнтованого підходу включають стратегії досягнення ефективної комунікації, партнерства і зміцнення здоров'я [11]. Для кожного пацієнта з рідкісною патологією необхідно підібрати стратегії, які найкраще відповідають його потребам. Роль співпраці медичного персоналу (лікарів і медичних сестер, які безпосередньо здійснюють опіку) з пацієнтами є при цьому визначальною.

Сімейно-орієнтовані обходи

Одним з видів пацієнт-орієнтованого підходу є сімейно-орієнтовані обходи (family-centered rounds, FCR), які широко впроваджуються в провідних клініках світу останніми роками [15]. Сімейно-орієнтовані обходи — це міждисциплінарні обходи медичних працівників, які співпрацюють з пацієнтами та їхніми сім'ями в щоденному прийнятті медичних рішень. У традиційній моделі медичний персонал, переважно лікарі, проводить обговорення пацієнтів і тактики їх ведення окремо від сімей. Відповідно до підходу FCR команда медичних працівників, включно з лікарями, медсестрами, соціальними працівниками та іншими фахівцями, зустрічається з пацієнтом і його сім'єю. Під час обходу вони обговорюють стан пацієнта, план лікування, різні опції та ризики, а також відповідають на запитання сім'ї. Це дозволяє батькам бути активними учасниками в прийнятті рішень про лікування своїх дітей. Даний підхід розглядає пацієнта і його сім'ю як

частину багатостороннього колективу, що співпрацює з медичним персоналом у досягненні кращих результатів лікування й опіки. FCR ставлять сім'ю в центр уваги і підкреслюють важливість емоційної підтримки, забезпечуючи пацієнтам та їх близьким необхідні знання та інформацію для прийняття обґрунтованих рішень щодо догляду й лікування.

Було виявлено численні переваги даної стратегії: підвищення задоволеності пацієнтів, поліпшення комунікації з пацієнтами та їхніми сім'ями, вирішення питань діагностики й лікування, уточнення інформації, зменшення рівня стресу, пов'язаного з госпіталізацією, планування виписки, підвищення обізнаності й безпеки пацієнтів, що має важливе значення для охорони здоров'я. Відсутність навчання резидентів, студентів і медичних працівників щодо того, як проводити ефективні й результативні сімейно-орієнтовані обходи, є однією з основних перешкод щодо їх ефективного упровадження. Проте за останнє десятиліття багато клінік включили FCR у повсякденну практику завдяки їх численним перевагам. Особливо велике значення даний підхід має для пацієнтів з рідкісними захворюваннями, для багатьох з яких немає стандартів лікування, а тактика базується на думці експертів чи екстраполяції підходів з огляду на подібність клінічних симптомів і патофізіологічних змін.

Порівняння традиційної моделі надання медичної допомоги пацієнтам з рідкісними захворюваннями і пацієнт-орієнтованого підходу ведення хворих подано в табл. 2.

Координація інтегрованого догляду

Важливу роль в опіці над хворими з рідкісними захворюваннями відіграють мультидисциплінарні команди. Координація догляду за такими пацієнтами є основним аспектом інтегрованої допомоги [16], і дипломованим медсестрам відводиться значна роль у цьому. Координація догляду за пацієнтами з рідкісними захворюваннями дуже складна: потрібно забезпечувати навігацію складними траєкторіями і плавні переходи між системами охорони здоров'я, соціального забезпечення, освітніми системами, між багатьма фахівцями, а також між стадіями захворювання. Реалізація координації допомоги залежить від відданих, освічених і уповноважених професіоналів — кейс-менеджерів або медсестер-координаторів. Медичні сестри-координатори успішно реалізують різноманітні функції догляду, що включають його координацію, цілісний нагляд, моніторинг симптомів і побічних подій і управління ними, а також емоційну підтримку під час догляду за пацієнтами зі складними хронічними захворюваннями.

Координація догляду має ключове значення і для первинної медичної допомоги [16], адже саме інтегрований догляд має великий потенціал для поліпшення його безперервності, доступності, якості й безпеки, а також економічності послуг [17]. Координація догляду за потребами пацієнтів була визнана Всесвітньою організацією охорони здоров'я основним виміром інтеграції, який сприяє наданню комплексної та безперервної допомоги [18].

У складних пацієнтів з рідкісними захворюваннями зростає потреба в потужній первинній медичній до-

Таблиця 1. Основні компоненти та стратегії пацієнт-орієнтованого підходу

Компоненти	Стратегії ефективності	Частота повідомлень, %
Ефективна комунікація		
Обмін інформацією (від клініциста пацієнту і від пацієнта медичним працівникам)	Активне слухання, відкриті запитання, розробка цілей для досягнення ефективного засвоєння інформації [12]	89,5
Догляд, що поєднує співчуття і підтримку	Уважне ставлення до потреб пацієнта, надання інформації та підтримки для прийняття обґрунтованих рішень і контролю за здоров'ям, активне залучення пацієнтів і їхніх сімей до власної опіки і прийняття рішень, заснованих на відчутті пацієнтом незалежності й довіри [13]	53
Чуйність до потреб пацієнта	Визнання унікальних характеристик пацієнтів і відповідна адаптація допомоги	58
Партнерство		
Налагодження стосунків	Залучення пацієнтів і їхніх сімей до догляду створює довіру й захочує до взаємного вирішення проблем [14]	74
Міжпрофесійна співпраця	Децентралізація і командний підхід до надання допомоги, що сприяє ефективному й цілеспрямованому наданню допомоги [2]	79
Досягнення зміцнення здоров'я		
Ефективне ведення (контроль) випадків	Оцінка попередніх успіхів і невдач лікування, обговорення з пацієнтами попереднього досвіду надання медичної допомоги, реакції пацієнта на певні види допомоги, самостійне виконання домашніх вправ [14]	79
Ефективне використання ресурсів	Використання ресурсів, які найкраще відповідають потребам і цінностям пацієнтів	47

помозі, здатній надавати більше допомоги в громаді й координувати допомогу в рамках первинної медичної допомоги та на всіх рівнях медичної допомоги [19]. У пацієнтів з орфанними захворюваннями потреби виходять за межі того, що зазвичай забезпечує система охорони здоров'я [20]. Фрагментація медичних і соціальних послуг призводить до того, що пацієнти зі складними потребами несуть основну відповідальність за навігацію своїм власним шляхом через послуги й постачальників [16], і вони сприймають систему як заплутану й непосильну [21].

Незважаючи на те, що мета координації медичної допомоги широко погоджена, досі існує відсутність глобального консенсусу щодо єдиної концептуальної моделі та велика неоднозначність у визначеннях координації медичної допомоги [16]. У рамках первинної медико-санітарної допомоги роль координатора можуть виконувати фахівці різних професій, включ-

но з медсестрами, за умови, що вони мають необхідні навички [16]. Основоположним елементом координації медичної допомоги є цілісна перспектива догляду, яка включає звернення до клінічних/медичних, а також більш широких детермінант здоров'я. Працівники сфери охорони здоров'я повинні працювати разом із соціальними працівниками і за потреби використовувати свої унікальні навички й дисциплінарний досвід. За наявності відповідного потенціалу структури й ресурсів є приклади моделі координації догляду, коли соціальний працівник і дипломова медсестра проводять спільну оцінку пацієнта. Ця модель координації опіки довела ефективність у збільшенні зв'язку між службами охорони здоров'я і соціальними службами в поліпшенні догляду за складними пацієнтами [22].

Подолання прогалів між охороною здоров'я і соціальною допомогою при рідкісних захворюваннях є не

Таблиця 2. Порівняння традиційного і пацієнт-орієнтованого підходу до надання допомоги пацієнтам з рідкісними захворюваннями

Компоненти	Традиційний підхід	Пацієнт-орієнтований підхід
Обговорення пацієнтів, тактики ведення	Проводиться медичним персоналом, переважно лікарями одного профілю	Проводиться командою медичних працівників, що включає лікарів, медсестер, соціальних працівників та інших фахівців, разом з пацієнтом і його сім'єю
Участь пацієнтів у прийнятті рішень	Мінімальна	Активна
Цілі догляду визначає	Лікар	Пацієнт
Надання медичної допомоги зосереджено	На координації надання послуг	На вирішенні проблем
Організація надання послуг і ресурсів для задоволення потреб пацієнта	Проводиться медичним персоналом	Пацієнт несе відповідальність за виконання спільно визначеного плану дій
Урахування потреб і повага до цінностей пацієнта	Не є визначальними	Надзвичайно важливі
Міждисциплінарний підхід, координація та інтеграція догляду	Не враховані	Враховані
Активні сестринські обходи	Не передбачені	Відіграють важливу роль
Залучення соціальних працівників до опіки й прийняття рішень	Не враховано	Враховано, є важливим
Інформованість, комунікація, освіта, обмін інформацією з пацієнтами	Залежить від обізнаності медичних працівників	Один з важливих компонентів
Фізичний комфорт пацієнтів, емоційна підтримка	Не завжди є метою опіки	Важливі
Ефективність надання допомоги	Залежить від відданості, освіченості окремих клініцистів	Затверджена стратегія поліпшення опіки над пацієнтами на рівні керівництва
Вплив кризових ситуацій	Суттєвий	Співпраця пом'якшує вплив
Переваги	— Більш швидке прийняття одноосібних рішень; — більша відповідальність лікаря за прийняття рішень; — менші витрати на освітні заходи для лікарів, медсестер і пацієнтів	— Підвищення задоволеності й довіри пацієнтів; — поліпшення клінічних результатів; — поліпшення комунікації з пацієнтами та їхніми сім'ями; — зменшення рівня стресу; — підвищення обізнаності й безпеки пацієнтів; — зниження витрат на діагностику й лікування

тільки необхідним, але й вирішальним для збільшення тривалості життя, якості життя та автономності людей, які живуть з рідкісними захворюваннями, підтримуючи реалізацію їх основних прав людини [23]. Складність рідкісних захворювань, їх тісний зв'язок з інвалідністю і незадоволені поточні соціальні й повсякденні потреби людей, які живуть з рідкісними захворюваннями, не можна недооцінювати. Рекомендації експертної групи Комісії щодо підтримки включення рідкісних захворювань у соціальні послуги й політику, які були ухвалені у 2016 році представниками європейських держав та іншими зацікавленими сторонами з рідкісних захворювань, чітко вказують на необхідність упровадження заходів, які сприяють міждисциплінарній, цілісній, безперервній, пацієнт-орієнтованій опіці над людьми, які живуть з рідкісними захворюваннями [23]. Ці рекомендації є важливим політичним кроком у підході до комплексних викликів рідкісних захворювань з точки зору цілісного надання допомоги. Інноваційні підходи, спрямовані на подолання розриву між медичними, соціальними й громадськими послугами та постачальниками послуг, на сьогодні розробляються й випробовуються в різних європейських країнах: стандарти допомоги, мережі експертів, послуги з ведення випадків, послуги «єдиного вікна» тощо. Ці підходи можуть у подальшому вплинути на ефективне й результативне впровадження цілісних шляхів догляду за людьми, які живуть з рідкісними захворюваннями, що принесе значні зміни для пацієнтів, усіх стейкхолдерів і суспільства в цілому [23].

У нашій країні ще недостатньо визначено, на кого саме покладено роль координатора мультидисциплінарних команд на рівні медичних закладів і рівні первинної допомоги (лікаря певної спеціальності, медичну сестру), не визначені їхні функції (навігація пацієнта в межах медичного закладу чи ширші повноваження — співпраця із соціальними та іншими службами). Існує брак спеціальних освітніх програм і регулюючих документів щодо визначення ролі координатора. Тому часто роль координаторів в нашій країні беруть на себе пацієнтські організації, особливо це стосується соціального й правового захисту пацієнтів із рідкісними захворюваннями.

Роль пацієнтських організацій у пацієнт-орієнтованій опіці

Останніми роками склалася успішна співпраця команд лікарів і пацієнтських організацій. Останні найкраще обізнані щодо потреб пацієнтів і є надійними партнерами у впровадженні пацієнт-орієнтованих підходів до надання медичної допомоги [24]. Можна навести багато прикладів успішної співпраці пацієнтських організацій, лікарів і лікарських товариств [2]. Завдяки цій співпраці вдалося досягнути суттєвого поступу для поліпшення діагностики й лікування орфанних хворих, досягнення реєстрації та доступності лікарських засобів, які успішно використовуються у світі при тих чи інших захворюваннях. Пацієнтські організації успішно вливаються в міжнародну спільноту, переймають передовий досвід і

кращі практики, які успішно впроваджують в Україні, і часто виступають мотивуючим чинником для регулюючих інституцій і лікарів. На сьогодні можна вже говорити про успішну співпрацю лікарських організацій і мультидисциплінарних команд з пацієнтськими організаціями, проте співпраця медичних сестер та їх асоціацій все ще перебуває в пасивному стані, хоча саме медсестри можуть відігравати ключову роль у координації догляду за пацієнтами з рідкісними захворюваннями, поліпшенні комунікації між пацієнтами й медичними працівниками. Вони співпрацюють зі спеціалістами різних галузей, включно з лікарями, фахівцями з діагностики й лікування, соціальними працівниками і психологами. Медичні сестри також можуть брати участь у навчальних програмах та інформаційних заходах для пацієнтів.

У публікаціях останніх років надається вагоме значення підвищенню рівня освіти й обізнаності медичної спільноти, у тому числі медичних сестер, щодо рідкісних захворювань [1, 25]. Міжнародне товариство медсестер з генетики вважає великим прогресом включення вивчення генетики до програм з медсестринства [26].

Роль співпраці в кризових ситуаціях

Складні ситуації, такі як війна та пандемії, є великим тягарем для усього суспільства, але найбільше — для пацієнтів з рідкісними захворюваннями, які є дуже вразливими щодо кризових станів [27]. Пацієнтські організації та лікарські товариства тісно співпрацювали з міжнародними профільними і пацієнтськими організаціями з перших днів російської агресії проти України для забезпечення життєво необхідним лікуванням пацієнтів з рідкісними захворюваннями й тяжкими станами [2, 28, 29]. Глобальна співпраця лікарських і пацієнтських організацій з усього світу була продемонстрована для порятунку дітей з онкологічними захворюваннями і захворюваннями крові [28]. Для пом'якшення наслідків впливу війни на систему охорони здоров'я понад тисячу дітей було транспортовано в закордонні клініки для продовження якісного безперервного лікування. На жаль, значна частка не тільки пацієнтів, але й лікарів і медсестер змушені були покинути свої домівки, загостривши проблему дефіциту медичних кадрів, особливо в прифронтових і тимчасово окупованих регіонах [27, 29].

Висновки

Пацієнт-орієнтований підхід є ефективною моделлю надання медичної допомоги пацієнтам з рідкісними захворюваннями. Для його успішного впровадження важливою є цілеспрямована політика закладу з активним залученням як керівників закладу, так і медичних працівників різного рівня (лікарів, медичних сестер) у співпраці з пацієнтськими організаціями для урахування і забезпечення потреб пацієнтів, визначення конкретних цілей і завдань. Освіта медичного персоналу й підвищення обізнаності пацієнтів є невід'ємними складовими ефективності підходу.

Широке впровадження стратегій пацієнт-орієнтованого підходу дозволить поліпшити клінічні результати, підвищить задоволеність пацієнтів і знизить витрати на діагностику й лікування.

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

Список літератури

1. Tumiene B., Peters H., Melegh B., Peterlin B., Utkus A., Fatkulina N. et al. Rare disease education in Europe and beyond: time to act. *Orphanet. J. Rare. Dis.* 2022. 17(1). 441. doi: 10.1186/s13023-022-02527-y.
2. Boyarchuk O.R., Koshmaniuk M.V., Hlushko K.T., Loyga M.I., Savkiv D.V. Spina bifida health issues of children in Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2023. 2(130). 40-49. doi: 10.15574/SP.2023.130.40.
3. Reimann A., Bend J., Dembski B. Patientenzentrierte Versorgung bei seltenen Erkrankungen. Perspektive von Patientenorganisationen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2007 Dec. 50(12). 1484-93. German. doi: 10.1007/s00103-007-0382-8.
4. Genteis M., Edgman-Levitan S., Dalay J., Delbanco T.L. Through the Patient's Eyes: Understanding and Promoting Patient-Centered Care. *Journal for Healthcare Quality.* 2003. 25(3). 47.
5. Ortiz M.R. Best Practices in Patient-Centered Care: Nursing Theory Reflections. *Nurs. Sci. Q.* 2021. 34(3). 322-327. doi: 10.1177/08943184211010432.
6. Frampton S., Guastello S., Brady C., Hale M., Horowitz S., Bennett Smith S., Stone S. *Patient-Centered Care Improvement Guide.* Derby, Connecticut: Planetree; October 2008.
7. Brodsky N.N., Boyarchuk O., Kovalchuk T., Hariyan T., Rice A., Ji W., Khokha M., Lakhani S., Lucas C.L. Novel compound heterozygous variants in NHLRC2 in a patient with FINCA syndrome. *J. Hum. Genet.* 2020 Oct. 65(10). 911-915. doi: 10.1038/s10038-020-0776-0.
8. Guastello S., Jay K. Improving the patient experience through a comprehensive performance framework to evaluate excellence in person-centred care. *BMJ Open Quality* 2019. 8. e000737. doi: 10.1136/bmj-joq-2019-000737.
9. Aboumatar H.J., Chang B.H., Al Danaf J., Shaeer M., Namuyinga R., Elumalai S., Marsteller J.A., Pronovost P.J. Promising Practices for Achieving Patient-centered Hospital Care: A National Study of High-performing US Hospitals. *Med. Care.* 2015 Sep. 53(9). 758-67. doi: 10.1097/MLR.0000000000000396.
10. Davis K., Schoenbaum S.C., Audet A.J. A 2020 vision of patient-centered primary care. *J. Gen. Intern. Med.* 2005. 20. 953-957.
11. Constand M.K., MacDermid J.C., Dal Bello-Haas V., Law M. Scoping review of patient-centered care approaches in healthcare. *BMC Health Serv. Res.* 2014 Jun 19. 14. 271. doi: 10.1186/1472-6963-14-271.
12. de Lusignan S., Wells S., Russell C. A model for patient-centred nurse consulting in primary care. *Br. J. Nurs.* 2003 Jan 23-Feb 12. 12(2). 85-90. doi: 10.12968/bjon.2003.12.2.11057.
13. Cox J.L. Empathy, identity and engagement in person-centred medicine: The sociocultural context. *J. Eval. Clin. Pract.* 2011. 14. 350-353. doi: 10.1111/j.1365-2753.2010.01580.x.
14. Enguidanos S.M., Davis C., Katz L. Shifting the paradigm in geriatric care management: moving from the medical model to patient-centered care. *Soc. Work Health Care.* 2005. 41(1). 1-16. doi: 10.1300/J010v41n01_01.
15. Patel S.J., Khan A., Bass E.J., Graham D., Baird J., Anderson M. et al. Family, nurse, and physician beliefs on family-centered rounds: A 21-site study. *J. Hosp. Med.* 2022 Dec. 17(12). 945-955. doi: 10.1002/jhm.12962.
16. Karam M., Chouinard M.C., Poitras M.E., Couturier Y., Vedel I., Grgurevic N., Hudon C. Nursing Care Coordination for Patients with Complex Needs in Primary Healthcare: A Scoping Review. *Int. J. Integr. Care.* 2021 Mar 19. 21(1). 16. doi: 10.5334/ijic.5518.
17. Mastellos N., Gunn L., Harris M., Majeed A., Car J., Pappas Y. Assessing patients' experience of integrated care: a survey of patient views in the North West London Integrated Care Pilot. *International Journal of Integrated Care.* 2014. 14. e015. DOI: 10.5334/ijic.1453.
18. World Health Organization. *Integrated care models: an overview.* Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe. 2016. October. <https://pdf4pro.com/amp/view/integrated-care-models-an-overview-who-europe-31f13a.html>.
19. Bodenheimer T., Ghorob A., Willard-Grace R., Grumbach K. The 10 building blocks of high-performing primary care. *Annals of Family Medicine.* 2014. 12(2). 166-71. DOI: 10.1370/afm.1616.
20. Kuluski K., Ho J.W., Hans P.K., Nelson M. Community Care for People with Complex Care Needs: Bridging the Gap between Health and Social Care. *International Journal of Integrated Care.* 2017. 17(4). 2. DOI: 10.5334/ijic.2944.
21. Ehrlich C., Kendall E., Muenchberger H., Armstrong K. Coordinated care: what does that really mean? *Health and Social Care in the Community.* 2009. 17(6). 619-27. DOI: 10.1111/j.1365-2524.2009.00863.x.
22. Lyon D., Miller J., Pine K. The Castlefields Integrated Care Model: The Evidence Summarised. *Journal of Integrated Care.* 2006. 14(1). 7-12. DOI: 10.1108/14769018200600003.
23. Castro R., Senecat J., de Chalendar M., Vajda I., Dan D., Boncz B. EURORDIS Social Policy Advisory Group. Bridging the Gap between Health and Social Care for Rare Diseases: Key Issues and Innovative Solutions. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. 1031. 605-627. doi: 10.1007/978-3-319-67144-4_32.
24. Устінов О.В. Пацієнтські організації беруть участь в обговоренні ПМГ-2023. www.umj.com.ua/uk/novyna-233449-patsiyentski-organizatsiyi-berut-uchast-v-obgovorenni-pmg-2023.
25. Boyarchuk O., Lewandowicz-Urzyńska A., Kinash M., Haliyash N., Sahal I., Kovalchuk T. Physicians' awareness concerning primary immunodeficiencies in the Ternopil Region of Ukraine. *Pediatrica Polska.* 2018. 93(3). 221-228.
26. Anderson G., Monsen R.B., Prows C.A., Tinley S., Jenkins J. Preparing the nursing profession for participation in a genetic paradigm in health care. *Nurs. Outlook.* 2000 Jan-Feb. 48(1). 23-7. doi: 10.1067/mno.2000.99810.
27. Волосовець О.П., Виговська О.В., Кривонустов С.П., Мозирська О.В., Емець О.В., Волосовець А.О., Фелешко В. Проблеми надання медичної допомоги дітям України внаслідок російської агресії. *Здоров'я дитини.* 2023. 18 (3).
28. Agulnik A., Kizyma R., Salek M., Wlodarski M.W., Pogorelyy M., Oszer A. et al.; SAFER Ukraine Collaborative. Global effort to evacuate Ukrainian children with cancer and blood disorders who have been affected by war. *Lancet Haematol.* 2022 Sep. 9(9). e645-e647. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00259-9.
29. Boyarchuk O., Stepanovskyy Y., Strelnykova O. The Impact of the Russian Invasion on Healthcare of Patient with Inborn Errors of Immunity and on the Professional Activity of Immunologists in Ukraine. *J. Clin. Immunol.* 2023 May 15. doi: 10.1007/s10875-023-01516-5.

Отримано/Received 03.08.2023

Рецензовано/Revised 12.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 21.08.2023 ■

Information about authors

Oksana Boyarchuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: boyarchuk@tdmu.edu.ua; phone: +380686218248; <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>

I.M. Antoniuk, Deputy Medical Director for Nursing of the Ternopil Regional Children's Clinical Hospital, Ternopil, Ukraine; e-mail: ml_antoniuk_iryana@tdmu.edu.ua

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.R. Boyarchuk¹, I.M. Antoniuk²

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

²Ternopil Regional Children's Clinical Hospital, Ternopil, Ukraine

A patient-centered care for the management of children with rare diseases: collaboration between physicians, nurses, and patients

Abstract. The purpose of our study was to determine the effective strategies of patient-centered care for children with rare diseases and the role of healthcare professionals' collaboration with patients in implementing this approach. Patient-centered care, which revolves around respecting patients' values, preferences and needs, involving their families and friends, coordinating and integrating the care, promoting awareness, communication, and education, ensuring physical comfort, emotional support, and reducing fear and anxiety of patients, continuity and accessibility, has emerged as the most effective model of medical care for patients with rare diseases. To successfully implement this approach, it is crucial to have a targeted institutional policy with the active involvement of both institutional leaders and healthcare professionals in cooperation with patient organizations. This collaboration helps understand and address patients' needs, set specific goals and objectives, and enhance medical staff education and patient awareness, which are integral to the effectiveness of the approach. Family-oriented

rounds as a form of patient-centered care contribute to increased patient satisfaction, improved communication between medical staff and patients/families, reduced stress levels associated with hospitalization, increased patient awareness and safety, and facilitate collaborative decision-making regarding diagnosis, treatment, and discharge planning. Coordination of care for patients with rare diseases is a fundamental aspect of integrated care across different levels. Through collaboration between the medical community and patient organizations, significant progress has been made in improving the diagnosis and treatment of rare disease patients, implementing evidence-based treatment standards, and incorporating best global practices. The cooperation with international professional and patient organizations since the first days of Russian aggression against Ukraine has been invaluable in saving the lives of patients with rare diseases and serious conditions.

Keywords: rare diseases; patient-centered care; family-oriented rounds; doctors; nurses; patient organizations



УДК 616.661-053.6:612.176+577.17

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.6.2023.1635>

Страшок Л.А.^{1,2}, Рак Л.І.¹, Даниленко Г.М.¹, Єщенко А.В.^{1,2}, Кашіна-Ярмак В.Л.^{1,3},
Завеля Е.М.^{1,2}, Ісакова М.Ю.^{1,2}

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

³Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Вплив стресу на підлітків під час статевого дозрівання (частина 2)

Резюме. У другій частині статті подано інформацію щодо активності гіпофіза, надниркових та статевих залоз у періоді статевого дозрівання та під час стресових станів. Докладно описано взаємозв'язки між гормонами та нейромедіаторами, що забезпечують діяльність організму. Зокрема, наведено ефекти фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормонів, пролактину, соматотропного та адренкортикотропного гормонів, мелатоніну, кортизолу, адреналіну і норадреналіну, естрогенів, тестостерону тощо. Подано дані власних досліджень щодо впливу фізичної активності різної інтенсивності (як стресмодулюючого чинника) на підлітків з різним перебігом пубертатного періоду. Дані підтвердили тісний зв'язок між перебігом статевого дозрівання та стресозалежними нейроендокринними факторами; показали статево відмінності у механізмах регуляції в періоді пубертату. Особливу увагу у статті зосереджено на основних патологічних станах та захворюваннях, які можуть бути спровоковані тяжким чи тривалим стресом у підлітковому віці. Особливості перебігу стресових реакцій у підлітків пов'язані з ще незавершеним ремоделюванням регулюючих структур. Поряд з посиленою вразливістю до стресових чинників існує висока адаптивна пластичність і життєздатність. Розуміння механізмів взаємодії нейроендокринних впливів стресу та перебудови організму, спричиненої статевим дозріванням, може сприяти відпрацюванню ефективних заходів медичної допомоги зі збереження соматичного та психічного здоров'я підлітків та підтримки оптимальної резильєнтності у підлітковому віці.

Ключові слова: підлітки; період статевого дозрівання; стресреалізуюча система; стреслімітуюча система; гормони; нейромедіатори; фізична активність; резильєнтність

З ядер гіпоталамуса активація поширюється на гіпофіз. У цьому беруть участь також нейромедіатори-моноаміни (адреналін (А), норадреналін (НА), дофамін (ДФ), серотонін (СР), ацетилхолін (АХ), γ -аміномасляна кислота (ГАМК)), зокрема, модулюючи вивільнення та ефекти гормонів гіпоталамуса.

Змінюють свою активність гормони передньої частки гіпофіза: лютеїнізуючий (ЛГ) і фолікулостимулюючий (ФСГ) гормони, пролактин (ПРЛ), соматотропний гормон (СТГ), тиреотропний гормон (ТТГ), адренкортикотропний гормон (АКТГ); проміжної частки — меланоцитостимулюючий гормон (МСГ) та задньої частки гіпофіза — вазопресин (В) і окситоцин (О).

У період статевого дозрівання, завдяки стимуляції гонадотропін-релізинг гормоном (ГнРГ), у гіпофізі відбувається та підвищується секреція ФСГ і ЛГ. До речі, сироватковий ЛГ використовується як сурогатний маркер гіпоталамічної секреції ГнРГ (кожен імпульс ЛГ, виміряний у периферичній крові, відповідає гіпоталамічному імпульсу ГнРГ у портальній системі у співвідношенні 1 : 1). При стресі зниження виділення ГнРГ призводить до затримки або пригнічення викиду ЛГ. Дослідження підтверджують, що стрес призводить до інгібування необхідного передовуляторного сплеску ЛГ і, як наслідок, пригнічення овуляції, про що свідчать дещо вищі рівні ФСГ. Альтернативні шляхи також

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

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

Для кореспонденції: Страшок Лариса Анатоліївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка відділення наукової організації медичної допомоги школярам та підліткам, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», пр. Ювілейний, 52-А, м. Харків, 61153, Україна; e-mail: laspediatr1984@gmail.com; тел.: +380 (572) 62 70 45, +380 (50) 218 99 91

For correspondence: Larisa Strashok, MD, PhD, Professor, Head of the Department of the scientific organization of medical care for schoolchildren and adolescents, SI "Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Jubilee Avenue, 52A, Kharkiv, 61153, Ukraine; e-mail: laspediatr1984@gmail.com; phone: +380 (572) 62 70 45, +380 (50) 218 99 91

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

можуть впливати на репродуктивну функцію, наприклад, активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (ГН), що призводить до зміни кровотоку та переривання транспорту гамет [1]. З початку пубертатного періоду ЛГ разом з ФСГ беруть участь у регуляції секреції статевих стероїдогенезу і гаметогенезу. У дівчат ФСГ стимулює ріст фолікулів яєчників і разом з ЛГ підвищує виділення естрадіолу. На стадії адренархе виділення ФСГ і ЛГ є ациклічним, що пов'язане з асинхронною частотою та амплітудою секреції ГнРГ. Естрадіол стимулює розвиток молочних залоз, ріст скелета. У кінці цього періоду підвищується вміст естрогенів і гонадотропінів, активується щитоподібна залоза і зменшується рівень СТГ. На стадії власне пубертату відбувається подальший фізичний розвиток, збільшення маси тіла, ріст таза, становлення ритму менструацій. На другому році від менархе підвищується кількість естрогенів (Е), але рівень прогестерону (ПГ) ще невисокий. З'являється циклічність у синтезі ФСГ і ЛГ. У постпубертатному періоді (15–18 років) сповільнюються темпи фізичного розвитку, збільшується рівень ЛГ, на тлі високої концентрації Е встановлюються овуляторні цикли, підвищується синтез ПГ, закінчується формування вторинних статевих ознак. У цей час повинен формуватися та закріплюватися зворотний зв'язок між Е та гонадотропною функцією гіпофіза. У юнаків в пубертатному періоді, коли підвищується активність центрів гіпоталамуса та чутливість гонад до гонадотропних гормонів, під впливом збільшеної секреції ФСГ і ЛГ підвищується продукція андрогенів. Початок пубертату супроводжується збільшенням яєчок. ФСГ стимулює клітини Сертолі яєчок для підтримки росту сім'яних канальців і, як наслідок, збільшення об'єму яєчок. ЛГ стимулює клітини Лейдига яєчок виробляти тестостерон (Т), висока локальна концентрація якого додатково стимулює ріст сім'яних канальців. У яєчках під впливом ФСГ, Т і ПРЛ утворюються сперматозоїди, під впливом ЛГ починається гормоногенез (тестостерон та ін.). Відбувається становлення добової періодичності секреції гонадотропних і статевих гормонів. Під впливом андрогенів збільшуються у розмірах внутрішні і зовнішні статеві органи, придаткові залози, формуються вторинні статеві ознаки, підвищується продукція СТГ і прискорюється ріст, розвиваються м'язи, розподіляється жирова тканина, дозрівають та формуються зрілі сперматозоїди. Частина Т перетворюється на естрадіол, який має такий самий вплив на ріст і дозрівання скелета, як і у дівчат (а також може призвести до дещо більшого розвитку молочних залоз у юнаків). Глибокі, тривалі або часті стреси в пубертаті здатні порушити процес статевих дозрівання на будь-якому рівні. Зокрема, може спостерігатися тривала ациклічність у виділенні гонадотропінів, недостатнє і несвоєчасне формування механізмів зворотного зв'язку між гонадами, гіпофізом та гіпоталамусом, порушення процесу секреції андрогенів, Е і ПГ. Вивчення цих механізмів наразі відбувається дуже активно у гризунів, овець і приматів.

Секреція ПРЛ підвищується при стресі достатньо швидко, провокується впливами ДФ і СР. Існують дані

про значну роль психосоціального стресу у підвищенні рівня ПРЛ [2]. Гіперпролактинемія у дівчат призводить до аномальних маткових кровотеч, нерегулярних менструальних циклів, гіпо/оліго/аменореї, збільшення маси тіла, акне, ожиріння та гірсутизму [3]. Може пригнічувати виділення гонадотропіну, Е і ПГ. Хронічно високий рівень ПРЛ спричиняє гіпоестрогенію та зниження мінеральної щільності кісткової тканини. У юнаків гіперпролактинемія може проявитися затримкою статевих розвитку, гіпогонадізмом, гінекомастією тощо [4]. ПРЛ відіграє значну роль у розвитку спричинених стресом дисфункцій епітеліального бар'єра кишечника та трахеї, розвитку серцево-судинної патології. Гіперпролактинемія збільшує синтез АКТГ, підвищує чутливість кори наднирників до АКТГ, сприяє значному вивільненню кортизолу (К) [5].

СТГ гіпофіза разом з гонадотропінами впливає на початок статевих дозрівання та стимулює ростові процеси. У цей період спостерігається максимальна швидкість зростання. Збільшення рівня СТГ має місце у віддаленому періоді стресу чи при хронічному впливі стресора. Фізіологічний вплив СТГ — у стимуляції анаболічних процесів і синтезу білка, що детермінується глюкокортикоїдами (ГК). Пригнічуючий вплив ГК на СТГ значно збільшується при стресі. Тривалий вплив стресу і ГК веде до зменшення сухої маси тіла (м'язів і кісток) і пригнічення активності остеобластів [6]. У літературі наведені дослідження, що тривалий психосоціальний стрес призводив до затримки росту, пов'язаної з частковим та тимчасово оборотним дефіцитом СТГ. Характерною клінічною картиною був низький зріст або затримка росту з нормальним індексом маси тіла та достатнім або підвищеним апетитом. Збільшення темпів росту відбувалося при ліквідації стресорів [7]. СТГ при стресі блокує ефекти інсуліну (стимулює інсулінорезистентність (ІР)); сприяє збільшенню концентрації глюкози в крові (глюконеогенезу в печінці); посилює ліполіз у жировій тканині; є основним регулятором експресії інсуліноподібного фактора росту І, який належить до імуностимулюючих гормонів (тобто СТГ опосередковано знижує імуносупресивний ефект ГК). Лептин підвищує секрецію СТГ, проліферацію хондроцитів і диференціацію клітин [8, 9]. Також збільшує виділення СТГ фізична активність, причому його секреція напряму залежить від інтенсивності та тривалості навантажень [10]. СТГ має деякі нейропротекторні властивості: при його дефіциті спостерігається більша поширеність тривожних і депресивних розладів [11]. Порушення синтезу СТГ може сприяти розвитку ІР, метаболічним розладам, стеатозу печінки [12], розвитку цукрового діабету та порушенню зростання.

Синтез ТТГ знижується при стресі (чому сприяє зниження активності тиреотропін-рилізінг-гормону (ТтРГ) і пригнічуючі ефекти ГК), також гальмується перетворення відносно неактивного тироксину (Т4) у біологічно активніший трийодтиронін (Т3) [8]. Гостра стадія важкого стресу часто супроводжується падінням концентрацій і Т4, і Т3. Існують дані, що рівень ТТГ знижується у хворих з депресією. Дослідження у під-

літків, які перебували в епіцентрі землетрусу 1988 року у Вірменії, виявило у них дещо вищий рівень ТТГ, ніж у контрольній групі з віддаленого регіону. ФСГ і ТТГ мають схожу структуру рецепторів, тому підвищення рівня ТТГ може активувати рецептори ФСГ у гонадах і стимулювати передчасне статеве дозрівання [13].

Щитоподібна залоза у пубертатний період активізує свою діяльність. Її гормони підсилюють синтез білка, засвоєння вуглеводів, ліполіз, впливають на функцію різних систем організму, на ріст, психічний і соматичний розвиток. У період інтенсивної активності щитоподібна залоза часто збільшується у розмірах і масі за рахунок робочої гіпертрофії. Однак є дані, що гіперплазія щитоподібної залози в підлітків виникає через функціональну недостатність (унаслідок дефіциту Т3 і Т4 у разі підвищеної потреби організму в них), частіше у разі недостатнього надходження йоду до організму. Когортне дослідження серед дівчат у період статевого дозрівання в регіонах Східного Китаю з достатнім вмістом йоду у середовищі визначило, що як початок, так і швидкість пубертату пов'язані з коливаннями рівня тиреоїдних гормонів. При цьому ТТГ і вільний Т3 у сироватці крові досліджуваних знижувалися, тоді як вільний Т4 — підвищувався [14]. Відомо, що стрес сприяє пригніченню секреції гормонів щитоподібної залози.

Вивільненню АКТГ та інших продуктів проопіомеланокортину (ПОМК) при стресі сприяє збільшення кортикотропін-релізінг-гормону (КтРГ). Кількість АКТГ при цьому швидко підвищується. Цей процес також стимулюється вазопресинном, холецистокініном, гастрин-вивільняючим пептидом, передсердним натрійуретичним гормоном, адреналіном та іншими у присутності Ca^{2+} . АКТГ посилює виділення ГК, які за механізмом зворотного зв'язку при фізіологічному перебігу стресу гальмують його виділення. Але хронічний чи частий вплив значних стресорів порушує цей механізм: рівень АКТГ зростає, не піддаючись гальмуванню. Навіть при нетривалому впливі АКТГ на кору наднирників значно підвищується секреція кортизолу. Гептапептид, який входить до АКТГ, впливає на центри тривоги і страху в лімбічній системі, що змінює емоційний фон уже на початковій стадії стресу (посилює тривогу, стимулює короткочасну пам'ять). Крім впливу на виділення ГК, АКТГ бере участь у підвищенні рівня мінералокортикоїдів і андрогенів; посилює синтез СТГ гіпофіза; має інсулінотропну дію на острівці Лангерганса (стимулює синтез інсуліну); збільшує надходження глюкози та амінокислот у м'язи; має ліпотропний ефект; підвищує вміст меланіну у меланоцитах; проявляє імуностимулюючий і противірусний ефект [15]. Існують дослідження, які демонструють на гризунах тривалішу реакцію ГК при стресі у препубертатному віці, ніж у дорослих, при тому, що за дією АКТГ вони суттєво не відрізняються. Зроблено висновок, що у пубертаті має місце зміна тривалості чутливості надниркових залоз до впливу АКТГ. Ці результати вказують на те, що зміни в гормональних стресових реакціях відбуваються протягом підліткового віку і що кожна залоза вздовж цієї нейроендокринної осі демонструє унікальні осо-

бливості розвитку [16]. Типова для дорослих, стресова реакція на АКТГ розвивається тільки на пізніх стадіях підліткового віку. Цікавою є думка, що це пов'язано з тим, що ГК у підлітків беруть важливу участь у метаболізмі та мобілізації енергії, тому їх тривале підвищення при стресі має сенс у компенсуванні вікових потреб, пов'язаних з інтенсивним ростом і розвитком [17]. Але при хронічному стресі здатність мобілізувати запаси енергії у пубертаті стає недостатньою. Наприклад, в умовах, коли дорослі гризуни при стресі втрачали лише 10 % маси тіла, підлітки легшали на 30 % [18].

МСГ, як і АКТГ, є продуктом ПОМК. Його виділення при стресі стимулюється ендogenousними опіоїдами. МСГ має антидепресантний вплив на ЦНС людини.

При стресі підвищується рівень вазопресину. Його продукцію стимулює ангіотензин II, гальмують — ГК. Вазопресин підвищує ниркову реабсорбцію води без затримки натрію (економить волемічні ресурси), зводить судини шкіри і м'язів (сприяє централізації кровообігу), підвищує артеріальний тиск (АТ), активує метаболізм, має слабку інсуліноподібну дію, стимулює синтез АКТГ, знижує больові відчуття, регулює поведінкові реакції при стресі, поліпшує пам'ять та пізнавальну активність.

Окситоцин чинить в нирках слабкий вазопресино-вий ефект, стимулює кровообіг, ліпогенез, утилізацію жирних кислот, має сильнішу, ніж В, інсуліноподібну дію (захищає від діабетогенних впливів інших гормонів), стимулює АКТГ, а також стимулює імунітет. Вивчення рівня О у підлітків після стресу показало, що дівчата з історією фізичного насильства мають вищі рівні О сечі та нижчі рівні К слини, ніж група контролю; у хлопців, які мали досвід фізичного насильства, не було значної різниці з контрольною групою [19]. Система О, яка пов'язана із соціальною підтримкою, страхом і реакцією на стрес, ймовірно, відіграє статево-специфічну роль у реакції на стрес у нещодавно травмованих пацієнтів [20].

Тісний зв'язок з гіпоталамусом, гіпофізом, наднирниками, щитоподібною та статевими залозами має епіфіз. Гормони епіфіза беруть участь у запуску стресових реакцій і визначають послідовність порушень в різні стадії розвитку стресу [15]. Мелатонін (МТ) синтезується з триптофану, проміжним продуктом є СР. Циркадність його виділення обумовлює високі концентрації у темний час доби та мінімальні — вдень. МТ проходить через гематоенцефалічний бар'єр і виявляється у багатьох біологічних рідинах та тканинах організму. Він належить до природних антистресових речовин. В умовах стресу здатний гальмувати синтез КтРГ, ГК та зменшувати щільність і чутливість глюкокортикоїдних рецепторів у різних тканинах. МТ і СР епіфіза значно стимулюють продукцію мінералокортикоїдів. МТ циркадно модулює експресію та вивільнення гонадотропін-інгібуючого гормону (ГнГ) [21, 22], а через нього і ГнРГ (рівні гонадотропіну та МТ мають обернену залежність). Фізіологічно секреція МТ повинна знижуватися у період статевого дозрівання, щоб звільнити гормони від свого інгібуючого впливу. Але при стресі його рівень підвищується. Можна припусти-

ти, що хронічний стрес через МТ може впливати на пубертатні зміни. МТ справляє антиоксидантну, протипухлинну та імуностимулюючу дію (стимулює синтез цитокінів, інтерферону, цитотоксичну функцію НК-клітин та ін.), обмежує розвиток запалення та рівень оксиду азоту (ОА). Ці механізми залучені до процесу синовіального запалення при ревматоїдному артриті і досягають піка концентрації вранці (коли рівень МТ мінімальний). Ранкові симптоми ревматоїдного артриту можуть пояснюватися дисбалансом між К і МТ [23].

Надниркові залози є головним ефектором у системі гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози, а К — основним гормоном стресу. Активація каскадної секреції індукованих стресом гормонів починається з КтРГ і В у гіпоталамусі, які, у свою чергу, активують вивільнення АКТГ гіпофізом, що стимулює кору надниркових залоз до секреції ГК, включаючи кортизол, який, у свою чергу, пригнічує секрецію КтРГ і АКТГ в гіпоталамусі. На вівчях було продемонстровано, що підвищення рівня К знижує пульсуючу секрецію ЛГ через пригнічення чутливості гіпофіза до дії ГнРГ [24]. ГК впливають на всі види обміну речовин: активують глюконеогенез у печінці, зменшують поглинання глюкози в позапечінкових тканинах (тобто сприяють гіперглікемії); є ендogenousними антагоністами лептину та інсуліну; посилюють синтез глікогену; підвищують мобілізацію жирів з жирових депо (зростання концентрації вільних жирних кислот у крові), мобілізують додаткові джерела енергії; стимулюють ліполіз у кінцівках та ліпогенез на тулубі та обличчі (при надмірній кількості кортизолу при стресах ліполіз у м'язах поєднується зі збільшенням вісцерального жиру); збільшують синтез білків та ферментів у печінці та вивільнення амінокислот з м'язової, лімфоїдної, жирової тканин; пригнічують всмоктування кальцію в кишечнику і посилюють виділення його із сечею; підвищують чутливість адренорецепторів до катехоламінів (КА) (помірна мінералокортикоїдна активність); запобігають деструкції кісткової та хрящової тканин при артриті (пригнічуючи активність колагенази); мають імуносупресивну дію (знижують синтез лімфокінів і сприяють інволюції лімфоїдної тканини); надають протизапальний ефект (пригнічують активність фосфоліпази А₂, яка є попередником простагландинів, знижують надходження моноцитів у вогнище запалення); зменшують секрецію медіаторів негайної алергічної реакції. Кортизол може змінювати когнітивні здібності та поведінкові реакції, особливо під час стресової реакції. Він реагує на всі види стресу: соціальний, психологічний, фізичний, хронічний та гострий. Зміни регуляції К після стресу можуть вплинути на подальший психологічний та соматичний стан. Є результати досліджень, які виявили, що як підвищена, так і зменшена секреція К у дитинстві та підлітковому віці була пов'язана з подальшим формуванням великого депресивного розладу [25]. Добовий ритм пульсації К у фізіологічних умовах полягає у підвищенні вранці, зниженні, потім підйомі в обідню пору та низьких рівнях увечері. Підвищення кортизолу рано-вранці, як і реакція на стрес, стимулює імунітет. Добові коливання кортизолу сприяють модуляції си-

наптичних зв'язків у мозку, які допомагають навчатися та адаптуватися. У підлітковому віці на ділянках мозку, залучених до регуляції осі ГГН, визначають відносно високу кількість кортикостероїдних рецепторів [26]. Значний стресовий стан, депривація сну, активність у нічний час та депресивні розлади порушують адаптивні ефекти К. Депресивний настрій і тривожність пов'язані зі змінами добового профілю секреції К. Підлітки з високим рівнем тривожності демонструють чітко вищий вечірній рівень К, ніж підлітки з низьким рівнем тривожності [27]. Сплошена добова крива коливань К може бути одним із механізмів, за допомогою яких стрес негативно впливає на здоров'я [28]. Визначено, що оптимальними для адаптації при стресі є помірні рівні кортизолу. Низькі можуть збільшити ризик погіршення здоров'я, а тривалі високі рівні К можуть свідчити про втрату нейробиологічної стійкості [29]. Зокрема, велика кількість глюкокортикоїдних рецепторів у мигдалині, гіпокампі та префронтальній корі робить ці структури вразливими до впливу високих рівнів К, і при тривалих надмірних впливах можливе обмеження нейрогенезу в гіпокампі, посилення реакцій страху в мигдалеподібному тілі [30, 31]. Дослідження здорових підлітків показали, що стрес-реакції посилюються з віком і стадією статевого дозрівання. Також з віком і пубертатним розвитком зростає рівень базального К, що підвищує сприйнятливості підлітків до психічних розладів. Починаючи з підліткового віку, жінки повідомляють про значніші переживання стресу та більшу тривожність, ніж чоловіки [32]. Було визначено статеві відмінності у впливі пубертатного дозрівання на регуляцію ГГН на рівні гіпофізу — кортизол. Дослідження у дівчат підліткового віку виявили підвищення вихідного рівня К у період статевого дозрівання та збільшення його вироблення після інфузійного введення КтРГ; у хлопців базальний К у період статевого дозрівання був зниженим і незначно змінювався після провокації КтРГ. Ці дані були визнані за ознаки дисрегуляції реакції на стрес у дівчат із високим ризиком депресії [33]. Як гострий, так і хронічний стрес у підлітків викликає більшу реакцію осі ГГН, ніж у дорослих. Секреція ГК у відповідь на стресори, як і базальна секреція К, збільшується у міру дорослішання (9–19 років). Щури раннього підліткового віку на відміну від дорослих не тільки не демонстрували звикання до хронічного стресу, але й реагували сильніше на повторні стресори, а відновлювалися довше [34]. Більша чутливість осі ГГН свідчить про те, що мозок підлітків може бути схильний до вищих рівнів і більших коливань ГК. Відмічено, що внаслідок хронічного стресу у них може виникнути стійке порушення нормального структурного та функціонального розвитку мозку (з порушеннями просторової пам'яті, агресією, зниженням соціальної взаємодії, зменшенням експресії СТГ тощо), яке сприятиме виникненню психопатології у подальшому житті [35].

Якщо у дорослих активація осі ГГН пригнічує активність гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної (ГПГ) осі, то у підлітковому віці вони є активованими разом. Адренархе — перша ознака статевого дозрівання — супроводжується підвищенням дегідроепіандростерону

(ДГЕА). Це частково сприяє гонадархе або повторній активації ГГГ-осі та супутньому підвищенню рівнів Т і Е. Статеві стероїди відіграють важливу роль у розвитку та диференціації мозку підлітків. Вони проходять через гематоенцефалічний бар'єр і впливають на ділянки мозку, які пов'язані не тільки з репродуктивними функціями. Рівні статевих стероїдів швидко підвищуються у період статевого дозрівання. Андрогени надниркових залоз беруть значну участь у подоланні наслідків стресу, активації відновлювально-анаболічних процесів. Синтез і метаболізм К пов'язані із синтезом ДГЕА і тестостерону. Кортизол і ДГЕА виробляються віссю ГГН, а тестостерон — переважно віссю ГГТ та частково наднирковими залозами (ця частка вища у дівчат) [36]. Усі три гормони мають схожий добовий ритм активності, та їхні рівні підвищуються у відповідь на гострий стрес. ДГЕА має антиглюкокортикоїдну дію, однак це не так у підлітковому віці. Було виявлено, що К і ДГЕА позитивно корелюють у підлітків, тоді як К і Т виявляють більш слабкий або негативний зв'язок у пізньому пубертаті [37]. Цей зв'язок зменшується у підлітків, які зазнали більш серйозного впливу стресу до статевого дозрівання [38]. Високе співвідношення К до ДГЕА вказує на дисбаланс, який може схилити людей до порушень поведінки та психопатології [39]. Співвідношення кортизол/тестостерон може порушуватися підвищеним рівнем Т при низькому вмісті К. Це проявляється агресивною поведінкою, реакцією «боротьби», лідерством. Посилена продукція тестостерону при стресі у дослідженнях на приматах проявлялася дієвою лідерською реакцією та меншою системною відповіддю на ГК та КА [15]. Привертає увагу, що стресові переживання у ранньому віці часто мають несприятливі наслідки для психічного та фізичного здоров'я протягом усього життя. Існують дані, що стрес у ранньому віці може спричинити дисрегуляцію К у подальшому [40]. Сильні стреси до періоду пубертату були пов'язані з пригніченою реакцією К у ранньому періоді статевого дозрівання та підвищеною реакцією К у пізньому пубертаті [41]. Наразі є багато досліджень щодо профілів реакції на стрес за показниками кортизолу у крові, сечі, слині, волоссі, причому вимірювання потрібно робити в динаміці неодноразово протягом доби. Показники залежать від виду та сили стресора, гострого чи хронічного впливу. Аналіз співвідношення К з іншими гормонами та нейромедіаторами є дуже важливим для розуміння впливу процесів один на одного у періоді пубертату, який супроводжується бурхливими, але не тривалими змінами їх рівня.

Катехоламіни (ДФ, НА, А) модулюють ефекти швидкодіючих нейромедіаторів (ГАМК та ін.), впливають на роботу судин, різних органів і систем організму через чутливі до них рецептори. ДФ був розглянутий вище. Адреналін є агоністом β -адренорецепторів, а НА впливає в основному на α -адренорецептори. При вираженій стресовій реакції їх кількість може зростати у 4–5 разів. Адреналін готує організм до можливості використання значної кількості енергії (підвищує рівень глюкози, стимулює глікогеноліз у печінці та м'язах, підвищує ліполіз і вихід у кров вільних жирних кислот).

НА є нейромедіатором, який відіграє роль трансмітера в адренергічних синапсах. КА сприяють вазоконстрикції (при цьому А розширює судини серця, мозку та скелетної мускулатури); підвищують силу і частоту серцевих скорочень; прискорюють швидкість проведення збудження; збільшують хвилинний об'єм крові та АТ; підвищують споживання серцем кисню, частоту і глибину дихання (А розслаблює бронхи); гальмують скорочення гладенької мускулатури шлунково-кишкового тракту і стимулюють скорочення сфінктерів та енергетичний обмін. Крім симпатичної нервової системи, продукцію та ефекти КА здатні стимулювати ГК, ангіотензини, СР, МТ при тривалому підвищенні за хронічного стресу. Високий рівень КА може супроводжуватися відчуттям тривоги, занепокоєння, гіперактивністю, прискореним серцебиттям, пітливістю, блідістю, підвищенням АТ, головним боєм тощо. Низький рівень зменшує толерантність до стресу. Є дані [42] про значне зниження концентрацій А та його метаболіту метанефрину у плазмі здорових підлітків на початку статевого дозрівання (були нижчими у дівчат, ніж у хлопців). Адреналін і метанефрин суттєво та зворотно корелювали з ДГЕА, естрадіолом, Т, лептином та інсуліном. Рівень НА значно підвищувався з настанням пубертату та збільшенням рівня Т у хлопчиків. Здійснюючи вплив на α -адренорецептори яєчників, НА також може викликати затримку овуляції та недостатність лютеїнової фази циклу. Ці дослідження дозволили припустити, що симпатoadреналові гормони можуть відігравати певну роль у складному процесі статевого дозрівання й у перебігу стресових реакцій у пубертаті.

Яєчник головним чином виробляє два класи стероїдних гормонів з холестерину: естрогени та прогестини. З естрогенів найбільш ефективним для модуляції поведінки є естрадіол. ПГ є найбільш біологічно потужним з прогестинів. Яєчка виробляють андрогени. Дослідження на самцях щурів показали, що препубертатна гонадектомія призводила до меншої реакції осі ГГН на лікування андрогенами у дорослому віці, тобто у підлітків відбувається стійка модуляція нейрогормональних взаємодій. Вплив Т у періоді пубертату важливий для маскулінізації реакцій ГК на стрес у дорослих. Пубертатний вплив естрадіолу не був таким суттєвим для формування типових для жінок відповідей ГГН у зрілому віці (після оваріектомії у щурів у допубертаті стимулюючий ефект естрадіолу на базальну й індуквану стресом секрецію кортикостерону зберігався) [43]. Естрадіол є антидепресантним засобом. На щурах вивчено, що після припинення прийому естрадіолу спостерігається поведінка, схожа на депресію [44]. Він також має позитивний вплив на соціальну пам'ять і навчання, підвищує синаптичну активність в гіпокампі, може призвести до нових синаптичних зв'язків та сприяти поліпшенню когнітивних здібностей [45].

На базі ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» нами було проведене обстеження підлітків 11–17 років з фізіологічним пубертатним періодом та з порушенням перебігом статевого дозрівання залежно від інтенсивності їх рухової активності (за даними анкети ІРАQ).

Відомо, що фізичні вправи сприяють зменшенню стресреалізуючих факторів та активації стреслімітуючої системи адаптації. До першої групи включали пацієнтів з фізіологічним статевим розвитком (28 дівчат і 35 хлопців). До другої увійшли 18 дівчат з порушеннями менструальної функції (олігоменорея, вторинна аменорея, пубертатна маткова кровотеча) та 20 юнаків із затримкою статевого дозрівання.

У процесі наукового дослідження було встановлено, що зміни гормонального спектра крові підлітків мають статеві особливості й залежать від перебігу статевого дозрівання та інтенсивності фізичної активності (ФА) [46].

У дівчат збільшення стресреалізуючого гормону К виявлялося вірогідно частіше ($p < 0,05$) при патологічному перебігу пубертату, ніж при фізіологічному. Стреслімітуючий нейромедіатор СР реєструвався вірогідно частіше за фізіологічного статевого дозрівання у дівчат з високою ФА, ніж при низькому руховому режимі (в 1,7 раза, $p < 0,01$) та ніж за патологічного пубертату (в 1,9 раза, $p < 0,01$). Пацієнтки з патологічним перебігом пубертату та низькою ФА мали підвищений в 1,6 раза рівень Т порівняно з першою групою обстежених ($p < 0,05$). Але висока активність у дівчат цієї групи призводила до зниження концентрації Т крові (майже в 1,5 раза порівняно з низькою руховою активністю). Рівень ПРЛ в дівчаток другої групи за високої ФА був на 1/3 меншим, ніж за низького рухового режиму ($p < 0,05$). Зниження Т та ПРЛ за високої ФА у дівчат з патологічним пубертатом відіграє позитивну роль, сприяючи зниженню стресових реакцій. У пацієнток другої групи було визначено багато кореляційних зв'язків між рівнем ФА та нейрогормональними складовими крові. Негативна кореляція спостерігалася між високим рівнем ФА та кортизолом ($r = -0,81$; $p < 0,008$), тестостероном ($r = -0,72$; $p < 0,02$) і пролактином ($r = -0,84$; $p < 0,004$). Позитивний кореляційний зв'язок виявлений між високою ФА та концентрацією серотоніну крові ($r = 0,65$; $p < 0,05$). Також позитивні взаємозв'язки мали місце між вмістом ПРЛ і К ($r = 0,76$; $p < 0,01$), ПРЛ і Т ($r = 0,74$; $p < 0,02$), негативні — між ПРЛ та СР ($r = -0,84$ $p < 0,004$). Ці дані при менструальних дисфункціях можуть свідчити про вплив гормонів стресу на формування гіперпролактинемії. Кореляційні зв'язки між рівнями СР, К і Т мали прогнозовано негативний характер. Дослідження у дівчат з патологічним перебігом пубертату підтвердили, що висока ФА сприяє зниженню Т і стресреалізуючих факторів (ПРЛ, К) та підвищенню стреслімітуючого нейромедіатора СР. Тобто фізичні вправи можуть збільшувати стресостійкість дівчат.

У юнаків, які мали не порушений перебіг пубертатного періоду, рівень Т за високої ФА був на 14 % ($p < 0,008$) більше, ніж за низького рухового режиму. Патологічний перебіг пубертату супроводжувався значним зниженням рівня Т при високій ФА порівняно з низькою активністю (на 59,4 %, $p < 0,05$). У хлопців із затримкою статевого дозрівання за високої ФА спостерігалася вища концентрація СР (у 2,7 раза, $p < 0,05$), ніж за низької ФА. Можливо, за порушеного пуберта-

ту у юнаків висока ФА допомагає як знизити стресові реакції, так і підвищити самооцінку, позитивний настрій. За фізіологічного статевого дозрівання виявлено позитивні кореляційні зв'язки між вмістом Т та рівнем ФА ($r = 0,56$; $p < 0,03$), між Т і К ($r = 0,72$; $p < 0,003$). У пацієнтів другої групи відмічено позитивну кореляцію між концентраціями ПРЛ та естрадіолу ($r = 0,56$; $p < 0,03$), ПРЛ і кортизолу ($r = 0,70$; $p < 0,05$) та негативний зв'язок між рівнем ФА та вмістом естрадіолу ($r = -0,56$; $p < 0,03$). Означені відношення гормонів та ФА підтверджують активацію стресреалізуючих систем та їхню участь у регуляції статевого дозрівання. Висока ФА у юнаків з патологічним перебігом пубертату виявилася несприятливим фактором, знижуючим вміст тестостерону та сповільнюючим статевий розвиток.

Проведені нами дослідження підтверджують тісний зв'язок між перебігом пубертатного періоду та стресозалежними нейроендокринними факторами; демонструють статеві відмінності у механізмах регуляції в періоді пубертату; визначають особливе місце фізичної активності як у регуляції стресу, так і у корекції порушень статевого дозрівання.

Дистрес може спричинити розвиток багатьох патологічних станів і погіршувати перебіг існуючих хронічних захворювань. Умовно можна виділити патологію, яка є наслідком нейроендокринної дисрегуляції при будь-якому значному чи хронічному стресі, і захворювання, на які більшою мірою впливають саме психічні наслідки стресу (психосоматичні захворювання). Наразі багато нейродегенеративних, серцево-судинних, метаболічних, автоімунних, онкологічних захворювань пов'язані з дисрегуляторними змінами в організмі. Класичні психосоматичні хвороби ще у 1950 році виділив Франц Александер. Це виразкова хвороба шлунка та/або дванадцятипалої кишки, бронхіальна астма, ревматоїдний артрит, нейродерміт, есенціальна гіпертензія, гіпертиреоз, виразковий коліт і хвороба Крона. Психічний стрес вважається одним з основних чинників хронізації мігрені. Також до стресіндукованих належать деякі захворювання опорно-рухового апарату, урогенітальної системи [47]. У підлітковому віці часто виникають скарги щодо погіршення самопочуття та дисфункції різних органів. Багато з них пов'язані з впливом психосоціального стресу. Довготривалий стрес супроводжується підвищенням симпатoadrenalових впливів та асоціюється з ризиком розвитку серцево-судинної патології. Це може призводити до тахіаритмій, підвищення АТ (підтверджено пряму кореляційну залежність між рівнем стресу та підвищенням АТ) [48], ендотеліальної дисфункції, схильності до тромбоутворення, вивільнення прозапальних цитокінів, стійкого посилення артеріальної жорсткості, формування атеросклерозу з підліткового віку. Молоді люди, що зазнають «великого сукупного стресу» впродовж повсякденного життя, мають найбільший ризик серцево-судинних захворювань [49]. Порушення харчової поведінки при стресі часто сприяє підвищенню маси тіла (порушені ресурси саморегуляції, пошук джерел енергії, відволікання тощо) та формуванню метаболічних розладів. Анорексія може бути спровокована

у підлітків при значному стресі тривалою гіперпродукцією КТРГ і СР. Стресові події прискорюють початок та збільшують кількість загострень бронхіальної астми (мають місце імунні механізми, зрушення у холінергічній та адренергічній регуляції), сприяють інфекційно-запальним захворюванням дихальної системи. Стрес сприяє розвитку гастроентерологічної патології (гастрозофагеальної рефлюксної хвороби, запальних і виразкових захворювань шлунка та кишечника). Початок цукрового діабету часто буває спровокований стресовими подіями (діабет як 1-го, так і 2-го типу) через проблеми з метаболічним контролем, імунну дисфункцію, стійкі порушення нейроендокринної регуляції. У підлітковому віці значні тривалі стреси можуть призвести до затримки статевого дозрівання, а також затримки росту. Виникнення та збільшення частоти загострень дерматологічних та алергічних захворювань має місце у вигляді atopічного дерматиту, псоріазу. У підлітків при стресі часто прогресує вугрова хвороба чи підліткове акне (що пов'язане з особливостями функції статевих гормонів та фолікулів шкіри, епідермальною проникністю, опосередкованою збільшенням рівня ГК та КА) [50]. При хронічному стресі можливе пригнічення імунітету (особливо клітинного), що зменшує резистентність організму до інфекційних захворювань (особливо вірусних), ефективність імунопрофілактики, спричиняє вторинний імунодефіцит, автоімунну реактивність, ризик розвитку онкологічних процесів. Крім впливу на соматичний стан організму, нейрогуморальні стресіндуковані реакції викликають зміни і психологічних реакцій. Вивчення цих взаємодоповнюючих ланок життєдіяльності, особливо у підлітковому періоді, є вкрай важливим. Нашарування стресогенних факторів на організм, що перебуває на стадії розвитку та становлення, може призвести до проявів дистресу з подальшими негативними наслідками.

Таким чином, переживання стресогенних ситуацій, що пов'язані з війною, у пубертатному віці становить серйозні ризики для психічного та соматичного здоров'я. Водночас є важливим розуміння, що особливості перебігу стресових реакцій у підлітків пов'язані з ще не завершеним ремоделюванням регуляторних структур, і поряд з посиленою вразливістю до стресових чинників існує висока адаптивна пластичність і життєздатність. У психології використовується термін «резильєнтність», який визначає властивість особистості пережити важкі життєві обставини і стати витривалішою. Як свідомість, так і природні біохімічні процеси в організмі кожного підлітка спрямовані на формування оптимальних адаптаційних реакцій. Розуміння механізмів взаємодії нейроендокринних впливів стресу та перебудови організму, спричиненої статевим дозріванням, може сприяти відпрацюванню пацієнт-орієнтованих медичних та психотерапевтичних стратегій. Визначення нейробіохімічних механізмів відповіді організму підлітка на стресогенні впливи як на фізичному, так і на психологічному рівнях може бути підґрунтям до застосування ефективних заходів медичної допомоги підліткам України, які зазнають наразі згубних впливів війни.

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

Інформація про фінансування. Стаття виконана в рамках НДР «Вивчити адаптаційні можливості серцево-судинної системи підлітків з патологічним перебігом пубертатного періоду» та НДР «Вивчити вікові та статеві особливості предикторів трансформації поведінкових чинників ризику для здоров'я підлітків в умовах війни» за бюджетні кошти із фінансування НАМН України.

Внесок авторів. Страшок Л.А., Даниленко Г.М. — концепція, дизайн, написання тексту; Рак Л.І. — концепція та дизайн; Єщенко А.В. — збір, обробка матеріалу, написання тексту; Кашина-Ярмак В.Л., Завеля Е.М., Ісакова М.Ю. — аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

- Schliep K.C., Mumford S.L., Vladutiu C.J., Ahrens K.A., Perkins N.J., Sjaarda L.A., et al. Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: a prospective cohort study. *Epidemiology*. 2015. 26(2). 177-84. doi: 10.1097/EDE.0000000000000238.
- Sonino N., Navarrini C., Ruini C., Fallo F., Boscaro M., Fava G. Life events in the pathogenesis of hyperprolactinemia. *European Journal of Endocrinology*. 2004. 51(1). 61-65. doi: 10.1530/eje.0.1510061.
- Palubska S., Adamiak-Godlewska A., Winkler I., Romanek-Piva K., Rechberger T., Gogacz M. Hyperprolactinaemia — a problem in patients from the reproductive period to the menopause. *Menopausal Review*. 2017. 16(1). 1-7. doi: 10.5114/pm.2017.67364.
- Абатуров О.С., Нікуліна А.О., Алєйнікова Т.Д. Клінічні особливості гіперпролактинемії в дітей: сучасні методи діагностики та лікування. *Здоров'я дитини*. 2022. 17(1). 28-36. doi: 10.22141/2224-0551.17.1.2022.1489.
- Levine S., Muneyirci-Delale O. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstet. Gynecol. Int*. 2018. 3. 9253083. doi: 10.1155/2018/9253083.
- Chrousos G.P. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 2000. 24(2). S50-5. doi: 10.1038/sj.ijo.0801278.
- Stanhope R., Gohlke B. The aetiology of growth failure in psychosocial short stature. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2003. 16(3). 365-6. doi: 10.1515/jpem.2003.16.3.365.
- Mousikou M., Kyriakou A., Skordis N. Stress and Growth in Children and Adolescents. *Horm. Res. Paediatr*. 2023. 96. 25-33. doi: 10.1159/000521074.
- Odle A.K., Haney A., Allensworth-James M., Akhter N., Childs G.V. Adipocyte versus pituitary leptin in the regulation of pituitary hormones: somatotropes develop normally in the absence of circulating leptin. *Endocrinology*. 2014. 155(11). 4316-28. doi: 10.1210/en.2014-1172.
- Veldhuis J.D., Ison T.P., Takahashi P.Y., Miles J.M., Joyner M.J., Yang R.J., Wigham J. Multipathway modulation of exercise and glucose stress effects upon GH secretion in healthy men. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2015. 64. 1022-1030. doi: 10.1016/j.metabol.2015.05.008.
- Jezova D., Radikova Z., Vigas M. Growth hormone response to different consecutive stress stimuli in healthy men: is there any difference? *National Library of Medicine, National*

- Center for Biotechnology Information. 2007. 10(2). 205-11. doi: 10.1080/10253890701292168.
12. Vazquez-Borrego M.C., Del Rio-Moreno M., Kineman R.D. Towards understanding the direct and indirect actions of growth hormone in controlling hepatocyte carbohydrate and lipid metabolism. *Cells*. 2021. 10. 2532. doi: 10.3390/cells10102532.
13. Roelfsema F., Veldhuis J.D. Thyrotropin Secretion Patterns in Health and Disease. *Endocrine Reviews*. 2013. 34(5). 619-57. doi: 10.1210/er.2012-1076.
14. Wang Y., He D., Fu C., Dong X., Jiang F., Su M., et al. Thyroid Function Changes and Pubertal Progress in Females: A Longitudinal Study in Iodine-Sufficient Areas of East China. *Front. Endocrinol*. 2021. 12. 653680. doi: 10.3389/fendo.2021.653680.
15. Чумаченко О.Ю., Редька О.Г. Спорт та стрес. Миколаїв: МНУ, 2019. 210 с.
16. Romeo R.D., Minhas S., Svirsky S.E., Hall B.S., Savenkova M., Karatsoreos I.N. Pubertal Shifts in Adrenal Responsiveness to Stress and Adrenocorticotrophic Hormone in Male Rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2014. 42. 146-152. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.01.016.
17. Romeo R.D., Patel R., Pham L., So V.M. Adolescence and the ontogeny of the hormonal stress response in male and female rats and mice. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2016. 70. 206-216. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.020.
18. Eiland L., Ramroop J., Hill M.N., Manely J., McEwen B.S. Chronic juvenile stress produces corticolimbic dendritic architectural remodeling and modulates emotional behavior in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2012. 37. 39-47. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.04.015.
19. Seltzer L.J., Ziegler T., Connolly M.J., Prossoski A.R., Pollak S.D. Stress-Induced Elevation of Oxytocin in Maltreated Children: Evolution, Neurodevelopment, and Social Behavior. *Child Development*. 2014. 85(2). 501-512. <https://www.jstor.org/stable/24031605>.
20. Frijling J.L. Preventing PTSD with oxytocin: Effects of oxytocin administration on fear neurocircuitry and PTSD symptom development in recently trauma-exposed individuals. *European Journal of Psychotraumatology*. 2017. 8(1). 1302652. doi: 10.1080/20008198.2017.1302652.
21. Martinez N., Krupa K., Alsayouri K. Physiology, Gonadotropin Inhibitor. 2022 Sep 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 31536257.
22. Tsutsui K., Ubuka T. How to Contribute to the Progress of Neuroendocrinology: Discovery of GnIH and Progress of GnIH Research. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018. 9. 662. doi: 10.3389/fendo.2018.00662.
23. Кривчанська М.І., Пішак В.П., Грицюк М.І. Мелатонін: механізм дії, біологічна роль. *Інтегративна антропология*. 2010. 2(16). 36-41.
24. Wagenmaker E.R., Breen K.M., Oakley A.E., Tilbrook A.J., Karsch F.J. Psychosocial stress inhibits amplitude of gonadotropin-releasing hormone pulses independent of cortisol action on the type II glucocorticoid receptor. *Endocrinology*. 2009. 150(2). 762-9. doi: 10.1210/en.2008-0757.
25. Guerry J.D., Hastings P.D. In search of HPA axis dysregulation in child and adolescent depression. *Clinical Child and Family Psychology Review*. 2011. 14. 135-160. doi: 10.1007/s10567-011-0084-5.
26. Eiland L., Romeo R.D. Stress and the developing adolescent brain. *Neuroscience*. 2013. 249. 162-171. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.10.048.
27. Van den Bergh B.R.H., Van Calster B., Pinna Puissant S., Van Huffel S. Self-reported symptoms of depressed mood, trait anxiety and aggressive behavior in post-pubertal adolescents: Associations with diurnal cortisol profiles. *Hormones and Behavior*. 2008. 54(2). 253-257. doi: 10.1016/j.yhbeh.2008.03.015.
28. Adam E.K., Quinn M.E., Tavernier R., McQuillan M.T., Dahlke K.A., Gilbert K.E. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017. 83. 25-41. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.05.018.
29. McEwen B.S. What Is the Confusion With Cortisol? *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2019. Jan-Dec. 3. 2470547019833647. doi: 10.1177/2470547019833647.
30. Joos C.M., McDonald A., Wadsworth M.E. Extending the toxic stress model into adolescence: Profiles of cortisol reactivity. *Psychoneuroendocrinology*. 2019. 107. 46-58. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.05.002.
31. Chen Y., Baram T.Z. Toward Understanding How Early-Life Stress Reprograms Cognitive and Emotional Brain Networks. *Neuropsychopharmacology*. 2016. 41(1). 197-206. doi: 10.1038/npp.2015.181.
32. Moskow D.M., Addington J., Bearden C.E., Cadenhead K.S., Cornblatt B.A., Heinssen R., et al. The relations of age and pubertal development with cortisol and daily stress in youth at clinical risk for psychosis. *Schizophr. Res*. 2016. 172(1-3). 29-34. doi: 10.1016/j.schres.2016.02.002.
33. Stroud L.R., Papandonatos G.D., Williamson D.E., Dahl R.E. Sex differences in cortisol response to corticotropin releasing hormone challenge over puberty: Pittsburgh Pediatric Neurobehavioral Studies. *Psychoneuroendocrinology*. 2011. 36(8). 1226-38. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.02.017.
34. Romeo R.D., Bellani R., Karatsoreos I.N., Chhua N., Vernov M., Conrad C.D., McEwen B.S. Stress history and pubertal development interact to shape hypothalamic-pituitary-adrenal axis plasticity. *Endocrinology*. 2006. 147(4). 1664-74. doi: 10.1210/en.2005-1432.
35. Sinclair D., Purves-Tyson T.D., Allen K.M., Weickert C.Sh. Impacts of stress and sex hormones on dopamine neurotransmission in the adolescent brain. *Psychopharmacology*. 2014. 231. 1581-1599. doi: 10.1007/s00213-013-3415-z.
36. Bordini B., Rosenfield R.L. Normal pubertal development: Part I: The endocrine basis of puberty. *Pediatr. Rev*. 2011. 32(6). 223-9. doi: 10.1542/pir.32-6-223.
37. Ruttle P.L., Shirtcliff E.A., Armstrong J.M., Klein M.H., Essex M.J. Neuroendocrine coupling across adolescence and the longitudinal influence of early life stress. *Developmental Psychobiology*. 2019. 57. 688-704. doi: 10.1002/Dev.21138.
38. King L.S., Graber M.G., Colich N.L., Gotlib I.H. Associations of waking cortisol with DHEA and testosterone across the pubertal transition: Effects of threat-related early life stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2020. 115. 104651. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104651.
39. Marceau K., Shirtcliff E.A., Hastings P.D., Klimes-Dougan B., Zahn-Waxler C., Dorn L.D., Susman E.J. Within-adolescent coupled changes in cortisol with DHEA and testosterone in response to three stressors during adolescence. *Psychoneuroendocrinology*. 2014. 41. 33-45. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.12.002.
40. Bunea I.M., Szentágotai-Tátar A., Miu A.C. Early-life adversity and cortisol response to social stress: a meta-analysis. *Transl. Psychiatry*. 2017. 11. 7(12). 1274. doi: 10.1038/s41398-017-0032-3.
41. King L.S., Colich N.L., LeMoult J., Humphreys K.L., Ordaz S.J., Price A.N., Gotlib I.H. The impact of the severity of early life stress on diurnal cortisol: The role of puberty. *Psychoneuroendocrinology*. 2017. 77. 68-74. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.11.024.
42. Weise M., Eisenhofer G., Merke D.P. Pubertal and Gender-Related Changes in the Sympathoadrenal System in Healthy Children. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2002. 87(11). 5038-5043. doi: 10.1210/jc.2002-020590.

43. Moisan M.-P. *Sexual Dimorphism in Glucocorticoid Stress Response*. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22. 3139. doi: 10.3390/ijms22063139.
44. Koss W.A., Einat H., Schloesser R.J., Manji H.K., Rubinow D.R. *Estrogen effects on the forced swim test differ in two outbred rat strains*. *Physiol. Behav.* 2012. 106(2). 81-6. doi: 10.1016/j.physbeh.2012.01.004.
45. Holder M.K., Blaustein J.D. *Puberty and adolescence as a time of vulnerability to stressors that alter neurobehavioral processes*. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2014. 35(1). 89-110. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.10.004.
46. Рак Л.І., Кашкалда Д.А., Водолажський М.Л. Рівень гормонів у підлітків із фізіологічним і патологічним перебігом пубертатного періоду за різної інтенсивності фізичної активності. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023. 1(129). 28-34. doi: 10.15574/SP.2023.129.28.
47. В'юницька Л.В., Юзвенко Т.Ю., Дашук Т.І., Паньків В.І. Стрес-індуковані зміни життєдіяльності організму. *Огляд літератури. Clinical endocrinology and endocrine surgery. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2022. 2(78). 49-60. doi: 10.30978/CEES-2022-2-49.
48. Liu M.Y., Li N., Li W.A., Khan H. *Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis*. *Neurol. Res.* 2017. 39(6). 573-80. doi: 10.1080/01616412.2017.1317904.
49. Roemmich J.N., Lambiase M.J., Balantekin K.N., Feda D.M., Dorn J. *Stress, behavior, and biology: risk factors for cardiovascular diseases in youth*. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2014. 42(4). 145-52. doi: 10.1249/JES.000000000000027.
50. Krapić N., Hudek-Knežević J., Kardum I. *Stress in Adolescence: Effects on Development*. In: James D. Wright (editor-in-chief). *International Encyclopedia of the Social, Behavioral Sciences*, 2nd edition. 2015. 23. 562-569.

Отримано/Received 05.08.2023

Рецензовано/Revised 14.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 23.08.2023 ■

Information about authors

Larysa Strashok, MD, PhD, Professor, Head of the Department of the scientific organization of medical care for schoolchildren and adolescents, SI "Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: laspediatr1984@gmail.com; phone: +380 (572) 62 70 45, +380 (50) 218 99 91; https://orcid.org/0000-0002-9683-4776

Larysa Rak, MD, PhD, professor, senior researcher of the department of pediatrics and rehabilitation, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine"; professor of the department radio-electronic and biomedical computerized means and technologies, National Aerospace University "Kharkiv Aviation Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: larisarakdoct@ukr.net; https://orcid.org/0000-0001-9955-2638

Heorhii Danylenko, MD, PhD, professor, director of the SI "Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: danylenko@iozpd.org.ua; https://orcid.org/0000-0001-9414-1346

Alla Yeshchenko, PhD, associate professor, senior researcher of the department of pediatrics and rehabilitation, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine"; associate professor of the department of pediatrics № 3 and neonatology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: Allaleshchenko@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8536-1643

Victoria Kashina-Yarmak, PhD, associate professor of the department of pediatrics V.N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, Kharkiv; senior researcher of the department of pediatrics and rehabilitation, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine"; Kharkiv, Ukraine; e-mail: kashinayarmak@karazin.ua; https://orcid.org/0000-0001-8559-2866

Elina Zavelya, PhD, associate professor, senior researcher of the department of the scientific organization of medical care for schoolchildren and adolescents, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine"; associate professor of the department of pediatrics № 3 and neonatology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: emzav@ukr.net; https://orcid.org/0000-0001-9887-0159

Maryna Isakova, PhD, associate professor, senior researcher of the department of the scientific organization of medical care for schoolchildren and adolescents, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine"; associate professor of the department of pediatrics № 3 and neonatology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: isakova.marina444@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-7014-7417

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

Funding information. The article was carried out as part of the scientific research work «To study the adaptive capabilities of the cardiovascular system of adolescents with a pathological course of puberty» and the scientific research work «To study the age and sex characteristics of predictors of the transformation of behavioral risk factors for the health of adolescents in war conditions» for the budget funds from the financing of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Authors' contribution. L.A. Strashok, H.M. Danylenko — concept, design, writing the text; L.I. Rak — concept and design; A.V. Yeshchenko — collection, processing of material, writing the text; V.L. Kashina-Yarmak, E.M. Zavelya, M.Yu. Isakova — analysis of the obtained data, writing the text.

L.A. Strashok^{1,2}, L.I. Rak¹, H.M. Danylenko¹, A.V. Yeshchenko^{1,2}, V.L. Kashina-Yarmak^{1,3}, E.M. Zavelya^{1,2}, M.Yu. Isakova^{1,2}

¹SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Impact of stress on adolescents during puberty (part 2)

Abstract. The second part of the presented article provides information on the activity of the pituitary, adrenal and sex glands in puberty and during stressful conditions. The relationship between hormones and neurotransmitters that ensure the activity of the body is described in detail, in particular, the effects of follicle-stimulating, luteinizing hormones, prolactin, somatotrophic and adrenocorticotropic hormones, melatonin, cortisol, adrenaline and norepinephrine, estrogens, testosterone, etc. are given. The data of our own studies on the influence of physical activity of varying intensity (as a stress-modulating factor) on adolescents with different course of the puberty are presented. They confirmed a close relationship between the course of puberty and stress-dependent neuroendocrine factors, showed gender differences in the mechanisms of regulation during puberty. Particular attention in the ar-

ticle is focused on the main pathological conditions and diseases that can be provoked by severe or prolonged stress in adolescence. Features of the course of stress reactions in adolescents are associated with the still incomplete remodeling of regulatory structures. Along with increased vulnerability to stress factors, there is a high adaptive plasticity and vitality. Understanding the mechanisms of interaction between the neuroendocrine effects of stress and the restructuring of the body caused by puberty can contribute to the development of effective medical care measures to preserve the somatic and mental health of adolescents and maintain optimal resilience in adolescence.

Keywords: adolescents; puberty; stress-realizing system; stress-limiting system; hormones; neurotransmitters; physical activity; resilience



UDC 617–089.163/.166–089.5–031.81–053.37/.81

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.6.2023.1636>

Ola Hassouneh¹, Haytham Al-Oran², Eman Al-Smadi³, Eman Qzih⁴

¹The University of Jordan, Jordan

²Faculty of Nursing, Mu'tah University, Jordan

³Royal Medical Services, Jordan

⁴Princess Muna College of Nursing, Mu'tah University, Jordan

Preoperative fasting among children who undergoing surgery

Abstract. Background. This review aims to discuss the definition of preoperative fasting in terms of gastric emptying in children prepared for surgery, to discuss the conflict between preoperative fasting duration and volume, and to explain the benefits and hazards associated with fasting which may contribute to physical distress or well-being. **Materials and methods.** A search in CINAHL, EBSCO, Science Direct, Google Scholar, PubMed, and the MEDLINE database was conducted. The search generated 150 articles, 17 articles were included in this review. **Results.** The review revealed that preoperative fasting is one of the safe measures that should be concerned by all health care providers, at the same time focusing on the comprehensive assessment before surgery which helps in the prediction of hazards that may expose children to dangers. **Conclusions.** A major conflict is to have a policy for preoperative fasting, so new guidelines for children who undergo surgery should be applied and implemented.

Keywords: preoperative fasting; pediatric preoperative fasting; preoperative fasting duration; preoperative intake; review

Introduction

Overnight fasting is considered a vital step for the safe induction of anesthesia in children before surgical procedures to minimize the threat of gastric aspiration throughout surgery as a result of decreasing the acidity and volume of stomach contents [1, 2]. In addition, the preoperative fasting period may lead to an alteration in body metabolism as the child approximately fast about 10–15 hours before surgery [2].

In particular, the quantity, kind of fluid, and food that children require preoperatively differ according to the developmental age [1]. In other meaning for preoperative fasting, it's planned to minimize the residual gastric volume and acidity before any procedures or surgery that requires type anesthesia or sedation [2]. Also, helps to avoid regurgitation and aspiration of stomach contents, especially in children with a history of gastroesophageal reflux, hiatus hernia, morbid obesity, and difficult airway [3].

Fasting for a long duration may expose the children to stressful experiences due to hunger, thirst, irritability, de-

hydration, and hypoglycemia [4]. The benefits of short-duration fasting before operation minimize the need for fluid therapy replacement, minimize postoperative dehydration, and lower the risk for aspiration and other undesired symptoms [5]. Due to the presence of conflicts between preoperative fasting duration, and lack of universal applied guidelines to be followed.

The overall aims of this review are 1) to define preoperative fasting and pulmonary aspiration about gastric emptying in children prepared for surgery, 2) to discuss the conflict of preoperative fasting duration and volume, and 3) to explain the benefits and hazards of fasting which may contribute to physical distress or well-being according to practices.

Materials and methods

Search strategy

A search of CINAHL, EBSCO, PubMed, and MEDLINE databases was conducted using the following keywords: preoperative fasting, pediatric preoperative fas-

ting, preoperative fasting duration, and preoperative intake, 150 articles were located, and 17 articles were included in this review.

Results

Preoperative fasting is defined as a phase of time before a procedure or surgery when patients are not permitted to have any solids or liquids oral intake [6]. Preoperative fasting is known as a routine procedure in a surgical unit that decreases the threat of nausea, and vomiting and avoids gastric contents aspiration which leads to pulmonary aspiration [6]. Preoperative fasting is one of the safe measurements in children to prevent harmful complications during operation specifically pulmonary aspiration, as known this is practically applied as nil *per os* (NPO) from midnight till the time of operation [7].

As described, preoperative fasting is a limitation of oral intake either solid or fluid before induction of anesthesia or sedation applied for a safety measurement [4]. The initiation of anesthesia poses the normal physiological protective barrier in the respiratory tract to depression (gag, cough, and swallow reflexes) which lead to exposing the child who underwent the surgery to the dangers of regurgitation and pulmonary aspiration [4]. Children are usually starving for fluid and food before their surgical procedure to reduce the hazard of aspiration [1]. Induction of anesthesia alleviates the action of laryngeal reflexes which resulted in exposing children to the hazard of pulmonary aspiration [8] which gives the rationale to a routine of NPO at midnight to make certain that the stomach is empty [8]. Heyman [9] clarified the idea of gastric emptying as described in this study, after oral intake of a regular meal, the food moves toward the stomach, the smooth muscle will be relaxed, and automatically increase in volume lead to a minimal rising the tonic intraluminal pressure in the stomach fundus which is playing a vital role for the emptying of liquid meals, while antral peristalsis is needed for the emptying of liquid and solid meals (which acts as stimulants for antral contractions). On the other hand, solids are shaped in the stomach during digestion, which may clarify the varying interval of emptying with different types of milk feedings, as well as the presence of different and several gastrointestinal enzymes that may play roles in delaying gastric emptying such as gastrin, secretin, cholecystokinin and gastric inhibitory peptide [9]. Even though liquids empty more quickly than digestible or indigestible solids meals, additional factors concerning the meal are important, emptying is delayed with larger meals [9]. Also, rising osmolality delays emptying in an older child [8–10], but within restrictions does not affect premature infants and normal newborns [9]. On the other hand, the gastric empty of cow's milk slower interval than human milk [9].

The interval and length of fasting are become an important issue due to the long duration of starvation for children preoperative did not lead to any advantages in contrast it could be a source of stress for the child and his family [10]. Yasmin and colleagues [3] believed that increasing fasting time leads to decreasing injury of aspiration, but at the same time, there's a tendency for the raising of gastric volume due to prolonged periods of fasting

which stimulates the stomach to secrete gastric juice, so the volume increased. In addition, may expose the child to thirst, dehydration, stress, and hypoglycemia. Klemetti and Suominen [5] considered preoperative fasting a stressful process for the children because they don't understand why they can't eat and how in addition parents worry about the nutritional status of their children pre and post-surgery.

Long-duration fasting before surgery from 8–12 hours seems to be a complicated process due to an accompaniment with undesired problems post-surgery like thirst, hunger, irritability, and dehydration and may cause hypovolemia and fluid disturbances, especially in children, but as they rationalized, it is to reduce the volume of stomach contents and its acidity, as a result, the threat of aspiration will be diminished [5]. Castillo-Zamora, Castillo-Peralta, Nava-Ocampo [11] found that as a result for prolonged fasting contributed to increase residual gastric volumes (RGV), in contrast when they interrupted the long fasting for a patient by serving oral iso-osmolar solution in the early morning of the day of surgery the RGV decrease to the half and pH increased. In addition, the study results indicated that the effectiveness of early morning serving of oral clear liquids for 2–3 hours reduces the risk of prolonged fasting hypoglycemia which saw as a case in children who underwent 12 hours of fasting before surgery [11].

As studies showed, prolonged fasting before surgery increases postoperative nausea and vomiting which may expose the child and family to the problem of a long staying in a hospital [11]. Furthermore, as evidenced by several studies prolonged fasting exposes children to thirst, hunger, and anxiety [12]. The researchers found that the 6 hours of fasting before surgery has no advantages to children and can't decrease the risk of pulmonary aspiration, on the other hand, oral intake of clear fluids 2 hours before surgery decreases the risk of dehydration [12].

The researchers concluded that even though the long duration of preoperative fasting is a period ordered before surgery as preoperative preparation to decrease the risk of gastric aspiration, at the same time it exposes the child to high risks and hazards due to a long duration of starvation [11]. The researchers showed another point to be a concern that the children consider a vulnerable group for prolonging fasting duration before surgery, that's related to high metabolic rate. As a result, children less than 1 year are vulnerable to the risk of hypoglycemia due to fasting, so in this study, they encourage short time fasting before surgery [10].

Preoperative assessment in children should include a physical assessment starting with history which gives information about problems that enhance the risk of pulmonary aspiration like gastroesophageal reflux, diabetes mellitus, gastrointestinal disorders, and dysphagia. As well as they conducted that there are no effects of prolonged fasting before surgery on reducing gastric volume or increase of pH [10].

For safe outcomes during surgery in preventing pulmonary aspiration, comprehensive preoperative assessment should be superior before prolonged fasting, because prolonged fasting has no benefits in avoiding or

decreasing this hazard [13]. So, the risk of pulmonary aspiration concerning prolonged fasting to have an empty stomach it's not real and incorrect, and other predisposing factors should be assessed by skillful health team preoperation for risky children who may tend to increase gastric pressure, a tendency to regurgitate, and laryngeal incompetence, which increase the incidence of pulmonary aspiration [13]. Although prolonged fasting until the time of surgery doesn't reduce the hazards of unexpected pulmonary aspiration and regurgitation, until now it's still as blanket fasting policy as the researcher described [13].

Researchers reported that minimizing the duration of prolonged fasting enhances and promotes well-being and oral intake, and decreases the discomfort of thirst and hunger after surgery in children [8]. Gebremedhn and Nagaratnam [14] reported and described a result of prolonged fasting in children in this quantitative cross-sectional study; it's a harmful and stressful experience due to hunger and thirst for children. A study conducted by Schmitz and colleagues [15] showed that short-duration fasting in pediatrics contributes to promoting hydration, and a comfortable schedule to parents and reduces the anxiety level in children which makes the anesthesia process easier. Also, they recommended the practice of clear fluids 2 hours before surgery, and they evidenced that in the clinical trial on healthy volunteers children from 6–14 years fasted for 12 hours and then applied several times of Magnetic resonance imaging (MRI) scans at a different time (30, 60, 90, 120 minutes) to detect the gastric empty and residual volume after they interrupted the children fasting by oral intake of diluted raspberry solution and they found that the empty of clear fluids in stomach started after 30 minutes of half-life as GFV and after one hour of half-life for residual volume with variation according to children [16].

Mannix and Collins [7] reported that oral clear fluids up to 2 hours before surgery reduce risk in gastric fluid volume or decrease in pH if compared with traditional fasting (up to six hours), in addition to the undesired impact of traditional fasting like (thirst, hunger, discomfort, and pain) are improved in oral clear fluids 2 hours preoperative [7]. Also, the authors stated the standard for short fasting as 4 hours for children younger than one year, 6 hours for children aged 1–5 years, and 8 hours for children older than 5 years [7].

This study for preoperative fasting also mentioned another recommendation, no problem with clear fluids rich in carbohydrates up to 2 hours before anesthesia. On the other hand, oral solid meals need 3–6 hours to empty the stomach but in combination to stress the time of emptying may delay, so they advise that, no solid meal on the day of surgery [13].

Short-duration fasting improved long-duration complications, also increase comfort and positive outcomes and that was evidenced by several controlled trials in this study which recommended short-duration fasting and at the same time kept safety [4]. Also, they recommended that clear fluids 2 hours before surgery are helpful, not harmful, and decrease nausea and vomiting post-operation with no effects

on gastric volume or pH and for light breakfast 4–6 hours before surgery which was evidenced by a randomized controlled trial [4].

Yurtcu and colleagues [16] conducted the study among 80 children divided into 8 groups each one has 10 children prepared for inguinoscrotal region surgery with ages of 1–10 years, and they fed normal liquid food to the first 4 groups and a high-calorie diet to another 4 groups at different times before surgery (2–6 hours). As a result of each four groups, there is no difference in metabolic changes between children who experienced surgery after a long and short interval of fasting, so there is no necessary for long-duration fasting before surgery, and 2 hours enough to be as a protocol in the same types of surgery in this study [16]. In addition, the administration of clear lipids 2 hours before surgery did not pose to affect or enhance the risk of gastric aspiration in a healthy child inverse it decreased the irritability of the child which adds psychological support utilization [16].

Smith and colleagues [6] in the European Society of Anesthesiology recommended that preoperative fasting for clear fluids for up to be 2 hours (water, pulp-free juice) and 6 hours for solid food before an elective surgery for healthy adults and children and obese or diabetic patients, and patients with gastroesophageal reflux. Infants should be nourished with breast milk for up to 4 hours and it's a safe process and other milk for up to 6 hours [6]. Also, it's safe to have liquids rich in carbohydrates up to 2 hours preoperative, these recommendation acts as safe and beneficial guidelines [6]. With facts and evidence from several studies, the children can have a clear fluid via oral up to 2 hours before surgery at the same time fasting doesn't reduce gastric fluid volume [10]. Also, the length of duration must base and reflect healthy and balanced criteria for fasting depending on the face of the hazards of long starvation and aspiration [10].

Braga et al. [17] concluded that oral intake of carbohydrates before surgery in children considers a safety measure to reduce postoperative insulin resistance and decrease the risk for hypoglycemia. Castillo-Zamora et al. [11] reported that oral intake of apple juice in the early morning before surgery avoids dehydration and acts as a preferable performance and they recommended that to be assertive according to results not to continue on routine NPO from midnight for children prepared for surgery. Klemetti et al. [8] reported that minimizing the duration of prolonged fasting enhances and promotes well-being and decreases the discomfort of thirst and hunger after surgery.

As a normal physiological process, gastric empty duration of both carbohydrates needs 90 minutes after ingestion, which gives a chance for the child to intake carbohydrate-rich fluids before the surgical procedure [2], with some precautions to those risky cases in addition to gastric emptying can decrease the pulmonary aspiration. Mannix and Collins [7] stated the regimen of preoperative fasting that evidenced by several studies resulted in beneficial outcomes for children and their parents (comfort, promoting hydration, and reduction of the level of stress). In addition, they concluded that an unlimited amount of clear fluids two

hours before surgery, four hours for breast milk, six hours for non-human milk and solids, and eight hours for a meal rich in lipids before surgery [7].

Discussion

The differences and variation in milk emptying depends on its components. Breast milk and whey-based milk emptied faster than cow's milk or casein-based milk. On another side, several studies are done before the induction of anesthesia to determine the time for gastric emptying in infants according to the type of formula and they concluded that either breast milk or other formula needs more than 2 hours to be sure that the stomach emptied. Both cows and powdered milk counted to be a solid formula concerning preoperative fasting. A large amount of milk may consider a solid due to milk curdles in the stomach but a regular amount considers a clear fluid. Breastfeeding should be stopped 4 hours before surgery and 4–6 hours in another infant formula.

Whereas numerous studies recommended that oral intake of fluids 2 hours before surgery will reduce the gastric volume by the normal physiological process. Preoperative fasting duration for children depends on the age of the children with hypoglycemia. The previous studies recommended that 2, 4, 6, 8 hours duration for children less than three years who are a risk for hypoglycemia rather than others. For children above three years, they recommended the time of fasting according to the time of operation (morning operation, afternoon operation 1:00 pm) as incoming: children prepared for morning operation, should fast from midnight with permission of clear fluids up to 2, 6, 8 hours before surgery, which includes water and fruit juice. As reported and described as a result of prolonged fasting in children in this quantitative cross-sectional study, it's a harmful and stressful experience due to hunger and thirst for a child. For safe sedation, 2 hours for oral clear fluid, 4 hours for human milk, 6 hours for infant formula and non-human milk (it's considered a solid meal to be emptied), and 6 hours for light food (toast and clear solutions).

Conclusions

Preoperative fasting is one of the safe measurements that should be concerned for all health team members including nurses, surgeons, consultants, and a prior anesthesiologist doctor, and at the same time focusing on the comprehensive assessment before surgery which helps in expectations of hazards can be managed or may expose children to dangers of lung damage. Also, prolonged fasting as shown to be compared to a short fasting period contributes to a high risk of undesired complications without benefits in decreasing the pulmonary damage in resulted from pulmonary aspiration which recorded low incidence in normal-risk children as also in high-risk children. Short-duration fasting included oral intake of fluids rich in carbohydrates as reported and recommended by evidenced cases in studies that showed a positive outcome post-surgery for children, either physically or psychologically and sometimes economically wise. Although these findings showed a big conflict to having a policy for preoperative

fasting, so new guidelines for normal-risk children should be applied and implemented as a written evidenced strategy by the presence of a cooperative multidisciplinary team, with precautions and specific instruction for children with a high risk, to improve comfort and well-being which resulted in enhanced welfare and may improve quality of life for children.

References

1. Brady M.C., Kinn S., Ness V., O'Rourke K., Randhawa N., Stuart P. Preoperative fasting for preventing perioperative complications in children. *Cochrane Db Syst. Rev.* 2009. 4.
2. Nygren J., Thorell A., Jacobsson H., Larsson S., Schnell P.O. et al. Preoperative gastric emptying. Effects of anxiety and oral carbohydrate administration. *Ann. Surg.* 1995. 222(6). 728.
3. Yasmin R., Khan S.A., Sarker P.C., Khan Z.H. Preoperative fasting guidelines: an update. *J. Bang. Socy. Anaesth.* 2009. 22(1). 32-4.
4. Hamid S. Preoperative fasting — a patient centered approach. *BMJ Open Qual.* 2014. 2(2). u605-w1252.
5. Klemetti S., Suominen T. Fasting in paediatric ambulatory surgery. *Int. J. Nurs. Pract.* 2008. 14(1). 47-56.
6. Smith I., Kranke P., Murat I., Smith A., O'Sullivan G. et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesth.* 2011. 28(8). 556-69.
7. Mannix T.G., Collins C. *Cochrane Review summary: preoperative fasting for preventing perioperative complications in children.* 2010.
8. Klemetti S., Kinnunen I., Suominen T., Antila H., Vahlberg T. et al. The effect of preoperative fasting on postoperative thirst, hunger and oral intake in paediatric ambulatory tonsillectomy. *J. Clin. Nurs.* 2010. 19(3-4). 341-50.
9. Heyman S. Gastric emptying in children. *J. Nucl. Med.* 1998. 39(5). 865.
10. Veall G.R. Prolonged starvation in paediatric surgery. *Anaesthesia.* 1995. 50(5). 458-60.
11. Castillo-Zamora C.A., Castillo-Peralta L.A., Nava-Ocampo A.A. Randomized trial comparing overnight preoperative fasting period vs oral administration of apple juice at 06:00–06:30 am in pediatric orthopedic surgical patients. *Pediatr. Anesth.* 2005. 15(8). 638-42.
12. Arun B.G., Korula G. Preoperative fasting in children: an audit and its implications in a tertiary care hospital. *J. Anesth. Clin. Pharm.* 2013. 29(1). 88.
13. Dalal K.S., Rajwade D., Suchak R. "Nil per oral after midnight": is it necessary for clear fluids? *Indian J. Anaesth.* 2010. 54(5). 445.
14. Gebremedhn E.G., Nagaratnam V.B. Audit on preoperative fasting of elective surgical patients in an African academic medical center. *World J. Surg.* 2014. 38(9). 2200-4.
15. Schmitz A., Kellenberger C.J., Liamlahi R., Studhalter M., Weiss M. Gastric emptying after overnight fasting and clear fluid intake: a prospective investigation using serial magnetic resonance imaging in healthy children. *Brit. J. Anaesth.* 2011. 107(3). 425-9.
16. Yurtcu M., Gunel E., Sahin T.K., Sivrikaya A. Effects of fasting and preoperative feeding in children. *World J. Gastroenter.* 2009. 15(39). 4919.
17. Braga M., Ljungqvist O., Soeters P., Fearon K., Weimann A., Bozzetti F. *ESPEN guidelines on parenteral nutrition: surgery.* *Clin. Nutr.* 2009. 28(4). 378-86.

Received 23.07.2023

Revised 19.09.2023

Accepted 06.10.2023 ■

Information about authors

Ola Hassouneh, PhD, Nursing Candidate, Faculty of Nursing, The University of Jordan, Jordan
Haytham Al-Oran, Assistant Professor, Department of Child Health Nursing, Faculty of Nursing, Mu'tah University, Jordan
Eman Al-Smadi, Staff Training and Development Officer, Medical Collaboration Officer in Study and Planning Division of Royal Medical Services, Jordan
Eman Qzih, Lecturer, Princess Muna College of Nursing, Mu'tah University, Jordan

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.

Ola Hassouneh¹, Haytham Al-Oran², Eman Al-Smadi³, Eman Qzih⁴

¹The University of Jordan, Jordan

²Faculty of Nursing, Mu'tah University, Jordan

³Royal Medical Services, Jordan

⁴Princess Muna College of Nursing, Mu'tah University, Jordan

Передопераційне голодування в дітей

Резюме. **Актуальність.** Цей огляд спрямований на визначення передопераційного голодування, а саме спорожнення шлунка в дітей, яких готують до операції, обговорення конфлікту між тривалістю й обсягом передопераційного голодування, а також з'ясування переваг та небезпек, пов'язаних з голодуванням, що можуть призводити до фізичного дистресу або покращувати самопочуття. **Матеріали та методи.** Було проведено пошук у базах даних CINAHL, EBSCO, Science Direct, Google Scholar, PubMed та MEDLINE. Знайдено 150 статей, до цього огляду увійшло 17. **Результати.** У результаті огляду ви-

явлено, що передопераційне голодування є одним із безпечних заходів, який потребує залучення усіх медичних працівників з одночасною комплексною оцінкою, що допомагає передбачити ризики для дітей перед втручанням. **Висновки.** Основним конфліктом є необхідність політики передопераційного голодування, тому слід застосовувати та впроваджувати нові рекомендації для дітей, яких готують до хірургічного втручання.

Ключові слова: передопераційне голодування; передопераційне голодування в дітей; тривалість передопераційного голодування; передопераційний прийом їжі; огляд



Клінічний випадок діагностики некомпактного міокарда лівого шлуночка у дитини

Резюме. Захворювання серцево-судинної системи у дітей залишаються надзвичайно актуальною проблемою. Згідно з епідеміологічними дослідженнями, спостерігається зростання вродженої кардіологічної патології у дітей України за останні 20–30 років майже на 3,2 %. Некомпактний міокард лівого шлуночка (НМЛШ) належить до групи некласифікованих кардіоміопатій з невизначеною поширеністю, водночас, згідно з даними літератури, ця патологія характеризується пізньою діагностикою і дуже високою смертністю. У патогенезі захворювання мають місце зміни будови міокарда в період ембріогенезу, внаслідок чого порушується нормальний його розвиток. НМЛШ вважається генетично гетерогенним захворюванням, яке успадковується за автосомно-домінантним типом. У статті наведено клінічний випадок діагностики і ведення дитини з некомпактним міокардом лівого шлуночка, який демонструє лікарям загальної практики — сімейної медицини, педіатрам та дитячим кардіологам алгоритм діагностики і ведення пацієнта з рідкісним захворюванням з метою більш ранньої діагностики, профілактики ускладнень і збереження життя хворому. Пацієнт, у якого після перенесеної пневмонії з'явилися скарги на задишку і швидку втомлюваність при незначному фізичному навантаженні, був своєчасно направлений сімейним лікарем на консультацію до дитячого кардіолога. Проведений комплекс лабораторно-інструментальних досліджень дозволив запідозрити у хворого рідкісну вроджену патологію серцево-судинної системи — НМЛШ. У подальшому пацієнт регулярно спостерігався кардіологами та кардіохірургами, отримував протокольну терапію, був зареєстрований у державному реєстрі трансплантації, що дозволило дочекатися донора з наступним успішним проведенням операції з трансплантації серця.

Ключові слова: вроджена кардіоміопатія; некомпактний міокард; діагностика; дитина

Вступ

Некомпактний міокард лівого шлуночка (НМЛШ) належить до групи первинних вроджених кардіоміопатій, характеризується тривалим безсимптомним перебігом у дітей раннього віку, іноді випадковою діагностикою і розвитком тяжких ускладнень. При цій патології міокард лівого шлуночка (ЛШ) складається з двох шарів — нормального і некомпактного. Некомпактний міокард являє собою губчастий прошарок зі зниженою скоротливою здатністю міокарда ЛШ [3, 9, 12]. Основою некомпактної кардіоміопатії є губчастий міокард ЛШ унаслідок збереження його фетальної двошарової будови і утворення глибоких синусів, що сполучаються з порожниною лівого шлуночка. У 1995 році синдром НМЛШ віднесений

Всесвітньою організацією охорони здоров'я до групи некласифікованих кардіоміопатій (КМП) [6, 14]. У класифікації Американської асоціації серця НМЛШ належить до первинних генетичних КМП [1, 11]. До цієї групи захворювань також відносять дилатаційну (ДКМП) і гіпертрофічну кардіоміопатію (ГКМП), які на відміну від НМЛШ на сьогодні вивчені більш повно. Європейською спілкою кардіологів НМЛШ віднесений до окремого фенотипового класу — некласифікована КМП залежно від морфологічних та функціональних змін міокарда ЛШ [11, 14]. Поширеність НМЛШ залишається невизначеною. За даними деяких авторів, поширеність цієї патології становить 0,05–0,14 % [4], інших — 1,4 на 100 000 [17]. Епідеміологічні дослідження свідчать про зростання вродже-

ної кардіологічної патології у дітей України за останні 20–30 років майже на 3,2 % [5].

Вважається, що некомпактний міокард у хлопчиків зустрічається частіше, ніж у дівчаток. Смертність дітей із НКМП дуже висока.

У патогенезі захворювання мають місце порушення будови міокарда в період ембріогенезу, внаслідок чого порушується нормальний його розвиток. Первинний міокард складається із нещільно зв'язаної мережі переплетених волокон, розділених глибокими синусами, що сполучаються з порожниною ЛШ. Протягом 5–8-го тижня ембріонального розвитку відбувається формування серцевого м'яза — ущільнення волокон і звуження міжтрабекулярних порожнин. Одночасно формується коронарний кровообіг, а міжтрабекулярні простори зменшуються до розмірів капілярів. У нормі масивні м'язові трабекули знаходяться у правому шлуночку (ПШ), а їх наявність у ЛШ є патологією. Синдром некомпактного міокарда спостерігається в ЛШ, але можуть бути як ізольоване ураження ПШ, так і поєднані ураження ЛШ і ПШ. Згідно з літературними даними, існують як спорадичні форми захворювання, так і сімейні випадки [2, 12].

НМЛШ вважається генетично гетерогенним захворюванням. Розрізняють декілька типів синдрому НМЛШ: тип 1 — потовщення стінки ЛШ і міжшлуночкової перегородки без дилатації ЛШ; тип 2 — поєднання ознак НМЛШ і дилатаційної кардіоміопатії, Х-зчеплений тип. Перший тип синдрому НМЛШ успадковується за автосомно-домінантним типом, у деяких випадках є наслідком нових генних мутацій. При цьому типі спостерігається як ізольований синдром НМЛШ, так і його поєднання з вадами серця. Частіше за все відмічаються дефекти міжпередсердної перегородки, стеноз легеневої артерії та інші вади серця. Причиною цього типу є мутації в гені дистробревіну, розташованому в локусі 18q12.1q12.2. Другий варіант також успадковується за автосомно-домінантним типом. Поєднання синдрому з Х-зчепленим типом успадковується за Х-зчепленим рецесивним типом. Це рідкісне спадкове захворювання розвивається внаслідок мутацій у гені G 4.5, розташованому на Х-хромосомі в ділянці Xq28. Із цим геном пов'язані синдром Барта, інші Х-зчеплені інфантильні кардіоміопатії та Х-зчеплений фіброеластоз ендокарда. ДНК-діагностика підтверджує наявність цього захворювання. Жінки можуть бути носіями мутантного гена і з 50% імовірністю передають ген, що несе мутацію, сином. Доньки жінок є здоровими, але 50 % із них стають носіями мутантного гена, для виявлення носійства якого необхідно провести молекулярно-генетичні обстеження [2, 15]. Основними симптомами НМЛШ є прояви серцевої недостатності, аритмії (шлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь, синдром Вольфа — Паркінсона — Уайта), тромбоемболії (емболія легеневої артерії, тромби в шлуночках серця) [7, 8, 18]. Для хворих з НМЛШ характерні порушення систолічної і діастолічної функції ЛШ. Діастолічна дисфункція ЛШ характеризується порушенням процесів розслаблення та напруження в результаті наявності патологічної трабекулярності ЛШ [6, 13, 17].

Діагностика НМЛШ базується передусім на даних ехокардіографії (ЕхоКГ). Для діагностики захворювання іноді використовують магнітно-резонансну томографію, за показаннями — комп'ютерну томографію [3, 9, 12]. Ведення таких пацієнтів передбачає обстеження родичів першої лінії з проведенням трансторакальної ЕхоКГ та генетичного тестування. Антикоагулянтна терапія рекомендована при фракції викиду (ФВ) ЛШ менше ніж 40 %. Для профілактики тромбоемболічних ускладнень широко використовується едоксабан (edoxaban) у вікових дозах [13]. Терапія хронічної серцевої недостатності проводиться згідно з протоколами лікування (серцеві глікозиди, сечогінні та кардіотрофічні препарати та інші за показаннями).

Клінічний випадок

Костя Щ., народився 29.09.2005 року від першої вагітності, яка перебігала з токсикозом першої половини, перших нормальних пологів. Маса тіла при народженні 3400 г, зріст 52 см, оцінка за шкалою Апгар 8–9 балів. Із пологового будинку хлопчик виписаний додому на 5-ту добу з діагнозом «здоровий». Спостерігався сімейним лікарем. Профілактичні щеплення згідно з календарем. У віці 8 місяців хворів на ГРВІ, гострий бронхіт. У 1,5-річному віці діагностована дефіцитна анемія 1-го ступеня, отримував замісну терапію. Після перенесеної бронхопневмонії у віці 2 роки 7 місяців у дитини виникла задишка, швидка втомлюваність при незначному фізичному навантаженні, загальна слабкість, зниження апетиту, блідість шкіри та слизових оболонок. При огляді сімейним лікарем виявлений систолічний шум, і хлопчик був направлений на консультацію до кардіолога в Полтавську обласну дитячу поліклініку.

При обстеженні на електрокардіограмі виявлена аритмія, відхилення електричної осі серця вправо, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, дифузні порушення процесів реполяризації в міокарді ЛШ. При ЕхоКГ виявлена виражена трабекулярність ЛШ, розширення порожнини ЛШ і його дилатація, зниження скоротливості і насосної функції міокарда (ФВ 42 %). З огляду на дані ЕхоКГ виникла підозра на некомпактний міокард ЛШ, і хлопчик був направлений на консультацію до Київського інституту серцево-судинної хірургії, де після додаткового обстеження підтверджений діагноз: некомпактний міокард лівого шлуночка.

У подальшому хлопчик неодноразово лікувався стаціонарно в кардіоревматологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні, два-три рази на рік спостерігався кардіохірургами в м. Києві. Отримував дигоксин у підтримуючій дозі, сечогінні та метаболічні препарати. У дитини, незважаючи на проведення терапії, поступово наростали ознаки хронічної серцевої недостатності ІБ ступеня. ЕхоКГ виявила виражену дилатацію ЛШ, систолічну і діастолічну дисфункцію міокарда ЛШ, зниження ФВ до 28 %.

Хлопчику у віці 12 років у спеціалізованому центрі Індії проведена трансплантація серця. Перед операцією дитині проведено повне клініко-інструментальне обстеження. Методом ЕхоКГ підтверджено наявність губчастого міокарда, некомпактний міокард лівого і

правого шлуночків, тяжку систолічну дисфункцію ЛШ (ФВ 20 %), діастолічну дисфункцію 1-го ст., помірну дисфункцію ПШ (TAPSE 1,4 см), помірну мітральну регургітацію, дилатацію лівого і правого передсердь, НПВ 1,4 см (на вдиху колабрує), відсутність перикардального випоту/тромбозу, вегетації та мінімальний плевральний випіт справа. Дослідження гемодинаміки правих відділів серця показало PVR 2,8 од. Вуда і серцевий викид 3,8 л/хв. Хлопчику проведено стандартне клінічне обстеження перед операцією, і він визнаний придатним для трансплантації серця. Дитина була зареєстрована у державному реєстрі трансплантації. При появі підходящого донора хлопчик взятий на трансплантацію серця, яка проведена 28.04.2018. Після операції хлопчик переведений у відділення інтенсивної терапії із інотропною підтримкою в/в норадреналіном 0,1 мкг/кг/хв, адреналіном 0,1 мкг/кг/хв, закисом азоту 20 г/хв.

Інотропна підтримка поступово знижувалася, і 04.05.2018 року дитина переведена в палату зі стабільною гемодинамікою. Хлопчик почувався добре. Результати післяопераційних досліджень були в межах норми. У відділенні хлопчику розпочата імуносупресорна терапія. Післяопераційне спостереження за відторгненням серця проводилось щодня.

За даними серійних ЕхоКГ підтверджена задовільна бівентрикулярна функція: помірна концентрична гіпертрофія ЛШ, відсутні ознаки парадоксального руху стінок, нормальна систолічна функція ЛШ (ФВ 68 %), діастолічна дисфункція ЛШ 2-го ступеня, дисфункція ПШ (TAPSE 1,2 см), діастолічна дисфункція ПШ 2-го ступеня, дилатація лівого і правого передсердь і ПШ, помірна трикуспідальна регургітація із центральним потоковим скидом, тяжка легенева гіпертензія (РСДЛА 62 мм рт.ст.), регургітація на клапані легеневої артерії (ЛА) 1-го ст. (середній тиск в ЛА 26 мм рт.ст., діастолічний тиск в ЛА 17 мм рт.ст., час прискорення потоку в ЛА 67 м/хв), помірна мітральна регургітація, вегетації та тромби відсутні.

Гемодинамічні показники стабільні (ЧСС 90/хв, АТ 120/70 мм рт.ст.), периферійний пульс задовільного наповнення, діурез адекватний.

Дитина вписана із відділення з нормальними життєвими показниками та рекомендаціями щодо подальшої тривалої імуносупресорної терапії.

Пацієнт продовжує постійно спостерігатися кардіохірургами в Київському інституті серцево-судинної хірургії та кардіологами Полтавської обласної клінічної лікарні. На сьогодні порушень гемодинаміки, рентгенологічного збільшення серця не виявлено. На ЕхоКГ визначається задовільна скоротлива функція міокарда, невелика трикуспідальна і мітральна регургітація, ФВ 60 %. Рекомендовано продовжити імуносупресорну терапію.

Висновки

Наведений клінічний випадок свідчить про труднощі діагностики первинних міокардитів у дітей, і зокрема такого рідкісного захворювання, як некомпактний міокард лівого шлуночка. Лікарі-педіатри та лікарі за-

гальної практики повинні мати настороженість щодо цього захворювання, знати основні діагностичні критерії з метою більш раннього виявлення, профілактики ускладнень та летальності пацієнтів.

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

Список літератури

1. Дзюба О.М., Лук'янова І.С., Медведенко Г.Ф., Вітківська Н.І. Некомпактний міокард лівого шлуночку в новонародженого: дані літератури та клінічний випадок. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2020. 2(82). 114-118; doi: 10.15574/PP.2020.82.114.
2. Кардіологія дитячого віку: Навчальний посібник. За ред. проф. Ю.В. Марушка та Т.В. Марушко. Київ — Хмельницький, 2018. С. 527.
3. Авраменко І.Ю., Жук М., Ковалець В., Гнатейко О.З., Ковальський Р.Я. Що відомо про ізольований некомпактний міокард? *Сучасна педіатрія*. 2013. № 5 (53). С. 133-139.
4. Borges A.C., Kivelitz D., Baumann G. Isolated left ventricular non-compaction: cardiomyopathy with homogeneous transmural and heterogeneous segmental perfusion. *Heart*. 2003. Vol. 89. e. 21. doi: 10.1136.
5. Volosovets O.P., Kryvopustov S.P., Volosovets T.M., Abaturon O.E., Kryuchko T.O. Changes in health status of child population of Ukraine after Chernobyl catastrophe. *Wiadomosci Lekarskie*. 2019 October. Vol. LXXII. Nr 10. P. 1974-1976.
6. Ershova I.B., Osipova T.F., Nesterova T.V., Chernova E.V., Gavryish L.I., et al. Diagnostika nekompaktnogo miokarda levogo zheludochka u detey. *Zdorove rebenka*. 2014. Vol. 1. P. 150-155.
7. Pignatelli R.H., McMahon C.J., Dreyer W.J. [et al.]. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation*. 2003. Vol. 108. P. 2672-2678.
8. Chekalina N.I., Shut S.V., Trybrat T.A., et al. Effect of quercetin on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. *Wiadomosci Lekarskie*. 2017. Vol. 70(4). P. 707-711.
9. Etiology and morphogenesis of congenital heart disease: from gene function and cellular interaction to morphology. Editors Nakanishi T., Markwald R.R., Baldwin H.S., et al. Tokyo: Springer, 2016.
10. Fazlinezhad A. et al. Echocardiographic Characteristics of Isolated Left Ventricular Noncompaction. *ARYA Atherosclerosis*. 2016. Vol. 12 (5). P. 243-247.
11. Jefferies J.L., Wilkinson J.D., Sleeper L.A. et al. Cardiomyopathy Phenotypes and Outcomes for Children With Left Ventricular Myocardial Noncompaction: Results From the Pediatric Genesis Testing. *J. Card Fail*. 2015. Vol. 21(11). P. 877.
12. Goluhova E.Z., Shomahov R.A. Nekompaktniy miokard levogo zheludochka. *Kreativnaya kardiologiya*. 2013. Vol. 1. P. 35-45.
13. Makarenko V.N., Aleksandrova S.A., Dariy O.Yu. Otsenka strukturno-funktsionalnogo sostoyaniya miokarda s pomoshchyu magnitno-rezonan snoy tomografii u patsientov s sindromom «nekompaktniy miokard». *Diagnosticheskaya i intervensionnaya radiologiya*. 2011. Vol. 5 (2). P. 256.
14. Portman M.A., Jacobs J.P., Newburger J.W., Berger F., Grosso M.A., Duggal A., et al; ENNOBLE-ATE Trial Investigators. Edoxaban for Thromboembolism Prevention in Pediatric Patients With Cardiac Disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2022 Dec 13. Vol. 80(24). P. 2301-2310. doi: 10.1016/j.jacc.2022.09.031. Epub 2022 Oct 31. PMID: 36328157.

15. Schwartzberg S., Sherez J., Wexler D. et al. *Isolated ventricular noncompaction: an underdiagnosed cause of congestive heart failure*. *IMAJ*. 2009. Vol. 11. P. 426-429.

16. Stollberger C., Finsterer J. *Left ventricular abnormal hypertrabeculation/noncompaction*. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2004. Vol. 17. P. 91-100. [https://doi.org/10.1016/S0894-7317\(03\)00514-5](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(03)00514-5).

17. Tian T.A., Yang V., Zhou L. et al. *Cardiomyopathy Which Acceptable Prognosis in Children*. *Heat Lung Circ.* 2018 Jan. Vol. 27(1). P. 28-32.

18. Nihei K., Shinomiya N., Kabayama H. [et al.]. *Wolff-Parkinson-White (WPW) Syndrome in Isolated Noncompaction of the Ventricular Myocardium*. *Circulat. J.* 2004. Vol. 68. P. 82-84. 37.

Отримано/Received 04.08.2023

Рецензовано/Revised 13.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 22.08.2023 ■

Information about authors

Tetyana Kryuchko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: drkryuchko@gmail.com; fax: +380 (532) 60 64 91; phone: +380 (50) 327 70 23; <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>

Svitlana Tanianska, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: Svitlana.tanianskaia@gmail.com; fax: +380 (532) 60 64 91; phone: +380 (50) 933 99 86; <https://orcid.org/0000-0003-3764-2181>

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, S.M. Tanianska

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Clinical case of diagnosis of left ventricular non-compaction in a child

Abstract. Diseases of cardiovascular system in children present an extremely urgent problem nowadays. According to the latest epidemiological studies, there has been an increase by almost 3.2 % in congenital heart disease in Ukrainian children over the past 20–30 years. Left ventricular non-compaction belongs to a group of unclassified cardiomyopathies with undetermined prevalence. At the same time, based on literature, this pathology is characterized by a late diagnosis and very high mortality. In the pathogenesis of the disease, structural changes in the myocardium occur during the embryonic stage, leading to its abnormal development. Left ventricular non-compaction is considered a genetically heterogenous disease, which is inherited in an autosomal dominant pattern. The article deals with a clinical case of diagnosis and management of a child with left ventricular non-compaction, which demonstrates to ge-

neral practitioners, pediatricians, and pediatric cardiologists the algorithm for diagnosing and managing patients with a rare disease in order to make earlier diagnosis, prevent complications, and preserve patient's life. The patient who has been suffered from pneumonia, complained of breathlessness and rapid fatigue during minor physical exertion was timely referred by the family doctor for consultation with a pediatric cardiologist. Laboratory and instrumental studies allowed to suspect a rare congenital heart disease — left ventricular non-compaction. Subsequently, the patient was regularly examined by cardiologists and cardiac surgeons, received protocol therapy, was registered in a state transplant registry, which allowed to wait for a donor with subsequent successful heart transplant surgery.

Keywords: congenital cardiomyopathy; non-compact myocardium; diagnosis; child



Труднощі діагностики хвороби котячих подряпин у дітей

Резюме. Хвороба котячих подряпин (ХКП) — зоонозна інфекція, що викликається головним чином бактерією *Bartonella henselae* (*B.henselae*), поширена в усьому світі. Основним резервуаром *B.henselae* є домашні коти, інфікування яких відбувається за участі бліх. У людей хвороба виникає при контакті з інфікованим котом унаслідок укусу або подряпин. Труднощі діагностики захворювання пов'язані з розмаїттям клінічних проявів хвороби. Наведено три клінічні випадки ХКП у дітей, у двох з яких шкірні прояви передували появі типової клінічної симптоматики: гарячки, лімфаденопатії. У цих хворих помилкові діагнози скарлатини та рожевого лишая Жильбера ускладнили своєчасну діагностику ХКП. У результаті етіотропне лікування було розпочато на 16-ту і 21-шу добу хвороби відповідно. У третьому випадку в пацієнта на фоні гарячки, що тривала протягом місяця, і регіонарної лімфаденопатії відбулося нагноєння одного з уражених лімфатичних вузлів, що в подальшому потребувало хірургічного втручання. В усіх трьох випадках на етапі звернення до сімейних лікарів не приділено належної уваги епіданамнезу, а саме не було враховано постійного тривалого контакту дітей з котами. Хворі отримали антибактеріальну терапію кларитроміцином, у результаті чого спостерігалася чітка позитивна динаміка й одужання. Наведені клінічні випадки свідчать, що інфікування *B.henselae* слід враховувати в усіх випадках лімфаденопатії в поєднанні з шкірними висипаннями для забезпечення ранньої діагностики і відповідного лікування, запобігання ускладненням, особливо за умови контакту дитини з котами.

Ключові слова: хвороба котячих подряпин; *Bartonella henselae*; лімфаденіт при хворобі котячих подряпин; захворюваність на феліноз

Вступ

Хвороба котячих подряпин (ХКП) — зоонозна інфекція, що викликається головним чином бактерією *Bartonella henselae* (*B.henselae*), рідше *Bartonella quintana* (*B.quintana*), поширена в усьому світі. Основним резервуаром *B.henselae* є домашні коти, інфікування яких відбувається за участі бліх. У людей хвороба виникає при контакті з інфікованим котом внаслідок укусу або подряпин [1].

Захворюваність населення на ХКП постійно вивчається в багатьох країнах світу [2–4]. Проте вірогідних даних щодо рівня захворюваності на цю інфекційну хворобу немає, реєструється вона переважно у вигляді спорадичних випадків. За даними науковців США, щороку 12 000 хворих на ХКП лікуються амбулаторно,

а стаціонарного лікування потребують лише 500 пацієнтів. Найчастіше хворіють мешканці півдня США (6,4 випадку/100 000 населення), переважають діти 5–9 років (9,4 випадку/100 000 населення) [5]. Водночас в Іспанії кількість госпіталізованих становить 83,5 %, серед них летальні випадки — 1,3 % [6]. Повідомлення останніх років свідчать про почастішання спалахів ХКП у регіонах з вологим і теплим кліматом, які є основними факторами, що сприяють успішному розмноженню, розвитку й виживанню бліх [5–7].

На сьогодні в Україні загальна статистика ХКП не проводиться, хоча випадки хвороби нерідко фіксуються. Не викликає сумніву, що більшість випадків ХКП не розпізнається, оскільки хвороба має широкий спектр клінічних проявів — від стертих форм до тяжких

генералізованих, що обумовлені бактеріємією і проявляються дисемінованим процесом з тяжкими поліорганными ураженнями [4, 6, 8, 9]. Такі хворі можуть бути пацієнтами лікарів різних фахів — онкологів, хірургів, офтальмологів, неврологів, дерматологів. Діагностована ХКП може бути при проведенні цілеспрямованих лабораторних досліджень. Показовими в цьому плані є дані наших спостережень.

Мета дослідження: вивчити особливості клінічних проявів ХКП у дітей за результатами аналізу даних карт стаціонарного хворого, привернути увагу лікарів до нетипових клінічних проявів хвороби й оцінити отримані результати порівняно з описаними в наукових публікаціях, доступних на платформах Medscape, PubMed, Scopus, Web of Science.

Матеріали та методи

Проведено аналіз даних карт стаціонарного хворого у двох дітей, які знаходились на лікуванні у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні (ЛОІКЛ) восени 2022 року, і одного хворого, який потребував хірургічного лікування у 2017 р. Вивчено й узагальнено літературні дані, що стосуються захворюваності, особливостей клінічного перебігу і лікування ХКП у дітей за даними статей, отриманих у результаті пошуку в базах даних PubMed, Scopus, Web of Science, MedScape. Пошук проводили за словами: «хвороба котячих подряпин», «*Bartonella henselae*», «захворюваність на хворобу котячих подряпин у дітей», «лімфаденіт при хворобі котячих подряпин».

Результати

Клінічний випадок 1. Дівчинка, 8 років, захворіла гостро 04.09.2022, коли з'явилися скарги на біль і набряк у лівій паховій ділянці, біль у горлі, температура тіла підвищилася до 38,5 °С. По медичну допомогу звернулася на 10-й день хвороби (14.09.2022) у зв'язку з погіршенням загального стану, збільшенням лімфатичного вузла, посиленням болю та гіперемією шкіри над ним, появою дрібноплямистих висипань на шиї, животі, стегнах, що супроводжувалися підвищенням температури тіла до субфебрильних цифр. Сімейним лікарем діагностовано лімфаденіт пахової ділянки зліва. Скарлатина? Збільшення лімфатичного вузла трактували як лімфаденіт нез'ясованої етіології, що було підставою до призначення азитроміцину. Упродовж всього періоду гарячки приймала антипіретики у віковій дозі.

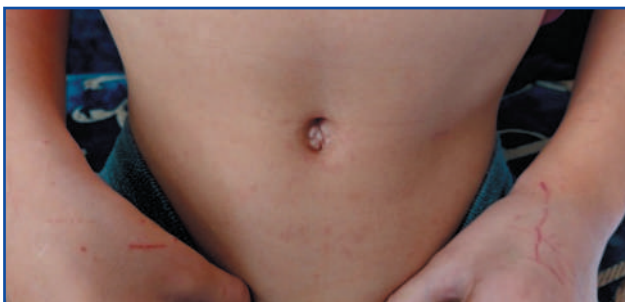


Рисунок 1. Сліди подряпин kota на руках, дрібноплямисті елементи висипань на шкірі живота

На 16-й день хвороби у зв'язку з відсутністю позитивної динаміки від розпочатою в амбулаторних умовах лікування для подальшого обстеження й лікування госпіталізована в ЛОІКЛ.

При надходженні загальний стан дитини середньої тяжкості. Температура тіла 37,2 °С. Шкірні покриви сухі. На окремих ділянках тіла, а саме на обличчі, руках, сліди подряпин kota, дрібноплямисті елементи висипань на шкірі живота (рис. 1).

Склери, кон'юнктива очей і видимі слизові чисті. Губи сухі. Задня стінка ротоглотки гіперемована. Мигдалики чисті. Дихання носом утруднене. Язик вологий, вкритий білим нальотом. Периферичні лімфатичні вузли: болючий, збільшений лімфатичний вузол у лівій аксиллярній ділянці (за даними ультразвукового дослідження (УЗД) 4,0 × 5,5 см), інші лімфатичні вузли звичайних розмірів, не болючі при пальпації (рис. 2). З боку внутрішніх органів без патологічних змін. Менінгеальні симптоми відсутні. Ознак вогнищового ураження центральної нервової системи немає.

З додатково зібраного епіданамнезу вдалося з'ясувати, що дитина упродовж літа була в сільській місцевості й мала постійний контакт з котами. Тому рекомендовано провести серологічне дослідження на рівень антитіл класів М і G до *B.henselae*.

Лабораторні дослідження. Загальний аналіз крові й біохімічні показники сироватки крові в межах норми. Враховуючи скарги дитини на біль у горлі в початковому періоді хвороби і появу висипань, схожих на такі при скарлатині, з метою диференціальної діагностики проведено бактеріологічне дослідження слизу з ротоглотки на патогенну флору й ревмопроби. Результат виявився дещо несподіваним — виділено *S.pyogenes*. Ревмопроби в межах норми: СРП +5, АСЛО 90 МО/мл, ревмофактор 6 МО/мл. Така комбінація показників розцінена нами як бактеріоносійство *S.pyogenes*. Результати серологічного дослідження на причетність до патологічного процесу вірусу Епштейна — Барр і цитомегаловірусу негативні.

07.10.2022 отримано результат серологічного дослідження на рівень антитіл до збудника ХКП: IgM до



Рисунок 2. Збільшений лімфатичний вузол у лівій аксиллярній ділянці

B.henselae позитивні — 1 : 160 при нормі 1 : < 20 (дослідження проведено в MDI Limbach Berlin). Це дозволило в сукупності з типовою клінічною картиною та епіданамнезом виставити клінічний діагноз ХКП.

Хвора дитина отримала лікування — кларитроміцин 250 мг двічі на добу протягом 14 днів, детоксикаційну терапію. У динаміці через 14 днів проведено УЗД лімфатичного вузла в лівій паховій ділянці: спостерігалось значне його зменшення до 3,2 × 2,0 см. Виписана додому в задовільному стані з чіткою позитивною динамікою: нормалізація температури тіла, значне зменшення лімфатичного вузла, відсутність болю при пальпації та гіперемії шкіри над ураженою ділянкою.

Клінічний випадок 2. Хворий К., 13 років, госпіталізований у ЛОІКЛ 09.09.2022 на 21-шу добу хвороби. Захворів 20.08.2022, коли з'явилися елементи висипань на шкірі тулуба, кінцівок. Того ж дня консультований дерматологом. Дитині встановлено діагноз: рожевий лишай Жильбера. Призначено лікування, що включало антигістамінні препарати й місцеве застосування мазі з гідрокортизоном. Через 10 днів (30.08.2022) з'явилися збільшені паховий і ліктювий лімфатичні вузли на лівій руці. 02.09.2022 — болючий пахвинний лімфатичний вузол справа. 07.09.2022 підвищилася температура тіла до 39,0 °С з ознобом. У наступні 2 дні у хлопчика загальний стан погіршувався: турбували збільшені лімфатичні вузли, фебрильна температура тіла 38,5–39,0 °С, загальна слабкість. 09.09.2022 з приводу вищеперерахованих скарг звернувся на консультацію в ЛОІКЛ.

Лікарем приймального відділення стан хворого розцінено як середньотяжкий. При огляді млявий, сонливий, адинамічний, температура тіла 39,0 °С. Шкіра суха, бліда. На шкірі тулуба, рук поодинокі круглі плямисті висипання рожевого кольору з лущенням. При пальпації болючі, збільшені лімфатичні вузли: ліктювий 2,5 × 2,0 см зліва, паховий — 3,0 × 3,5 см зліва і пахвинний 3,0 × 3,5 см справа. Слизова оболонка ротової порожнини чиста. Задня стінка глотки гіперемована і зерниста. Мигдалики чисті. Язик сухий, обкладений білим нальотом. Тони серця ритмічні, звучні. Частота серцевих скорочень 110/хв, артеріальний тиск 110/70 мм рт.ст. У легень при аускультатії дихання везикулярне. Живіт доступний пальпації. Печінка по краю реберної дуги. Селезінка збільшена на 2 см. Діурез збережений. Менінгеальні симптоми й ознаки вогнищевого ураження центральної нервової системи відсутні.

При зборі епіданамнезу з'ясовано, що за 2 місяці до перших проявів хвороби батьки придбали 5-місячне кошеня, з яким хлопчик грався, спав у ліжку.

Попередній діагноз: ХКП. З метою диференціальної діагностики проведено додаткові обстеження. При рентгенографії органів грудної клітки та електрокардіографії патологічних змін не виявлено. Результати УЗД черевної порожнини: печінка не збільшена в розмірах, паренхіма однорідна. Жовчний міхур скорочений. У воротах печінки кілька лімфатичних вузлів розміром до 1,0 см. Селезінка збільшена, структурно не змінена, розмір 13,0 × 6,0 см. У воротах кілька лімфатичних вузлів до 1,0 см. Підшлункова залоза і нирки — без особливостей, звичайних розмірів. Результати сероло-

гічного дослідження сироватки крові до групи герпесвірусів негативні.

Діагноз ХКП виставлено на основі типової клінічної картини, епіданамнезу (контакт з кошеням) і підвищеного рівня антитіл до *B.henselae*: IgM — 1 : 320 при нормі 1 : < 20 (дослідження проведено в MDI Limbach Berlin). У результаті проведеного лікування (кларитроміцин 250 мг двічі на добу протягом 14 днів, детоксикаційна терапія) хлопчик одужав, виписаний додому в задовільному стані.

Клінічний випадок 3. Хлопчик М., 7 років, госпіталізований 07.02.2017. Захворів на початку січня 2017 року. На задній поверхні лівої гомілки хворого виник нагноєний вузлик (первинний афект) на місці подряпини, завданої домашнім кошеням. Дитина була оглянута педіатром і хірургом, проведено обробку гнійника. Однак через 14 днів підвищилася температура тіла до 37,5 °С, виникло болюче утворення в лівій паховій ділянці. Батьки з дитиною звернулися повторно по медичну допомогу до хірурга, який діагностував паховий лімфаденіт і призначив консервативне лікування: антибіотик (левофлоксацин 250 мг) та антигістамінні препарати. Незважаючи на лікування, протягом 5 днів симптоми зберігалися, температура підвищилася до 38,0 °С, а лімфаденіт навіть прогресував, сформувалися пакети лімфатичних вузлів. Дитина консультована педіатром, інфекціоністом і скерована на стаціонарне лікування. Результати УЗД: печінка не збільшена в розмірах, паренхіма структурно не змінена. Строма печінки не ущільнена, не потовщена. Селезінка незначно збільшена, структурно не змінена, розмір 83 × 28 мм. Підшлункова залоза, жовчний міхур і нирки — без особливостей, звичайних розмірів. Параумбілікально справа візуалізуються лімфатичні вузли розмірами до 14 мм, звичайної ехоструктури. Зліва в паховій ділянці, поширюючись на передню поверхню стегна, візуалізується конгломерат лімфатичних вузлів розмірами від 7 до 15 мм звичайної форми та ехоструктури, дистальніше по передній поверхні стегна — найбільший лімфатичний вузол розміром 22 × 8 мм, з формуванням ділянки розрідження в центральній частині (рис. 3).



Рисунок 3. Лімфатичний вузол розміром 22 × 8 мм на передній поверхні стегна

Справа в паховій ділянці збільшених лімфатичних вузлів не виявлено, поодинокі до 7 мм.

Проведено розкриття і дренажу нагноєного лімфатичного вузла, призначено лікування кларитроміцином у дозі 250 мг двічі на добу, і вже на 3-тю добу температура тіла нормалізувалася, регресували явища лімфаденіту.

Діагноз ХКП виставлено на основі типової клінічної картини, даних епіданамнезу (постійний контакт з котами), підвищеного рівня антитіл до *B.henselae*: IgM 1 : 160 при нормі 1 : < 20 і швидкої позитивної відповіді на антибіотикотерапію кларитроміцином.

Обговорення

ХКП була вперше описана в 1930-х роках, а зв'язок хвороби з котами доведений у 1950-х роках (Р. Дебре). Збудник ХКП — *B.henselae* — грамнегативна бактерія, яка утворює біоплівку. Вивільнення *B.henselae* з ніші біоплівки відіграє важливу роль у персистенції бактерії та рецидивах хвороби у хребетних тварин, а також у передачі через переносника — котячих бліх [10]. Котяча блоха (*Ctenocephalides felis*) є найпоширенішим видом бліх, що паразитують на домашніх котах у всьому світі.

Основним резервуаром *B.henselae* є свійські коти, особливо кошенята. Звідси і походить друга назва хвороби — феліноз (лат. *felinus* — котячий). У заражених котів бартонели в слині є завжди, тому що вони накопичуються в слинних залозах тварин у великій кількості. Більшість з тих котів, які хворіють субклінічно, є носіями збудників упродовж років. На сьогодні доведена причетність до поширення хвороби інших свійських тварин, включно з кролями і собаками, а також шурів [11, 12].

Для ХКП характерна сезонність з підвищенням захворюваності восени, піком у грудні та зниженням навесні. Таку закономірність пояснюють сезонністю репродуктивної поведінки кішок, життєдіяльністю бліх, а також тим, що влітку коти більшість часу проводять поза домом. Повідомлення останніх десятиліть переконливо свідчать про те, що епідемічні зони мають потенціал для розширення [7, 13].

ХКП, як правило, доброякісна хвороба, що минає самостійно. Зазвичай ХКП розпізнають саме на етапі збільшення лімфатичних вузлів, що співзвучно з описаними нами клінічними випадками. Слід зазначити, що лімфаденіт з'являється набагато пізніше за первинний афект, останній у розпалі захворювання може бути відсутнім, ускладнюючи діагностику [14]. Лімфаденіт утримується протягом декількох місяців. У частини хворих лімфовузли нагноюються з утворенням густого жовтувато-зеленого гною.

Хоча яскравим клінічним проявом хвороби є регіонарна лімфаденопатія в місці котячої подряпини або укусу, слід пам'ятати, що в частини пацієнтів з підтвердженим серологічно діагнозом ХКП лімфаденопатія відсутня, а одним з рідкісних проявів хвороби може бути «лихоманка невідомого походження». Проведені науковцями Ізраїлю дослідження свідчать, що ХКП на початковому етапі не лише розцінюється як лихоманка невідомого походження, але й імітує злоякісне захворювання. При цьому тривалість гарячки може колива-

тися в межах 4–9 тижнів. У 52 % дорослих пацієнтів лихоманка мала безперервний або рецидивний характер [15]. Щодо захворюваності дітей показовим є випадок тривалої, понад 2 роки, лихоманки та лімфаденопатії в дитини 6 років, спричиненої *B.henselae*, що був описаний Н.К.С. Магія зі співавт. [16].

Шкірні прояви при ХКП часто є причиною помилкових діагнозів. Серед незвичних проявів можуть бути як поодинокі, так і поширені й множинні ураження шкіри, які проявляються у вигляді папул, бляшок, гіперкератозних ділянок або вузликів, можуть нагадувати екзантему при скарлатині, що підтверджують наведені нами клінічні випадки [17].

Інфікування *B.henselae* варто враховувати в усіх випадках регіонарного лімфаденіту нез'ясованої етіології, лімфаденопатії, гарячки нез'ясованого генезу, шкірних висипань, особливо за умови контакту дитини з котами. В обох наших випадках у хворих дітей був наявний дрібнопапульозний висип на шкірі, що лише ускладнило діагностику хвороби в початковому періоді. Через пізню діагностику ХКП, а отже, і розпочате із запізненням лікування відбувається розвиток ускладнень, які зазвичай вимагають хірургічного втручання, що й відображено в наведеному нами клінічному випадку. Наведені клінічні випадки ХКП у дітей і труднощі їх діагностики свідчать про недостатню обізнаність лікарів з різноманітністю клінічних проявів хвороби.

Суттєве значення для вчасної діагностики хвороби мають дані епідемічного анамнезу (контакт з котами, подряпини чи укуси тварини). Слід зазначити, що цим критеріям не було приділено належної уваги на етапі амбулаторного лікування.

Складні в діагностичному плані атипичні прояви ХКП, розвиток яких може виникнути у хворих з ослабленим імунітетом. В основному це нейроретиніт, неврит зорового нерва [18], енцефаліт [19], остеомієліт [20], мікроабсцеси печінки й селезінки [21], вузлувата еритема і ендокардит [3].

Для підтвердження ХКП проводять цілеспрямовані лабораторні дослідження, насамперед використовують серологічні (імуноферментний аналіз із антигенами *B.henselae*). Проте слід пам'ятати, що чутливість цього методу вважається низькою і його результати можуть бути псевдонегативними. На сьогодні перевагу надають молекулярно-генетичним дослідженням. Виявити ДНК *B.henselae* можна в зразках крові або біопсії тканин навіть за наявності негативного результату серологічних досліджень [16]. Тому для діагностики ХКП доцільно використовувати обидва методи.

Вирішальне значення для мінімізації ризику передачі збудника має боротьба з блохами. Найбільш показовими в цьому плані є дослідження науковців, які свідчать, що 18 із 20 обстежених бліх були інфіковані *B.henselae* [22]. Доцільним у боротьбі з захворюванням є серологічна і ПЛР-діагностика тварин на виявлення *B.henselae* з наступним проведенням, за потреби, антибактеріальної терапії інфікованих тварин [23]. Адже навіть здорові на перший погляд коти можуть передавати бактерії через кілька місяців або навіть років після первинного зараження.

Висновки

1. Наведені клінічні випадки свідчать, що інфікування *B.henselae* слід враховувати в усіх випадках лімфаденопатії в поєднанні зі шкірними висипаннями для забезпечення ранньої діагностики і відповідного лікування, запобігання ускладненням, особливо за умови контакту дитини з котами.

2. Серед критеріїв діагностики ХКП суттєве значення мають дані епідемічного анамнезу (контакт з котами). З профілактичних заходів вирішальне значення має боротьба з блохами у тварин.

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

Інформація про фінансування. Робота проводилась за рахунок ресурсів авторів проєкту.

Внесок авторів. *Проконів О.В.* — концепція та дизайн, аналіз та інтерпретація даних, аналіз літератури, написання тексту, редагування, остаточне затвердження статті; *Лишенюк С.А.* — концепція та дизайн, аналіз та інтерпретація даних, аналіз літератури, написання тексту, редагування; *Жуковський В.С.* — збір даних, написання тексту; *Кармазин Г.М.* — збір даних, аналіз літератури.

Список літератури

- Amin O., Rostad C.A., Gonzalez M., Rostad B.S., Caltharp S., Quincer E. et al. Cat Scratch Disease: 9 Years of Experience at a Pediatric Center. *Open Forum Infect. Dis.* 2022 Aug 20. 9(9). ofac426. doi: 10.1093/ofid/ofac426.
- Fusani L., Venturini E., Chiappini E., Galli L. Cat scratch disease in childhood: a 10-year experience of an Italian tertiary care children's hospital. *World J. Pediatr.* 2022 Sep 13. doi: 10.1007/s12519-022-00616-3.
- Nawrocki C.C., Max R.J., Marzec N.S., Nelson C.A. Atypical Manifestations of Cat-Scratch Disease, United States, 2005–2014. *Emerg. Infect. Dis.* 2020 Jul. 26(7). 1438–1446. doi: 10.3201/eid2607.200034.
- Johnson S.C., Kosut J., Ching N. Disseminated Cat Scratch Disease in Pediatric Patients in Hawai'i. *Hawaii J. Health Soc. Welf.* 2020 May 1. 79 (5 Suppl. 1). 64–70. PMID: 32490388; PMCID: PMC7260883.
- Nelson C.A., Saha S., Mead P.S. Cat-Scratch Disease in the United States, 2005–2013. *Emerg. Infect. Dis.* 2016 Oct. 22(10). 1741–6. doi: 10.3201/eid2210.160115.
- Rodriguez Alonso B., Alonso-Sardón M., Rodrigues Almeida H.M., Romero-Alegria Á., Pardo-Lledias J., Velasco-Tirado V. et al. Epidemiological of cat scratch disease among inpatients in the Spanish health system (1997–2015). *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021 Apr. 40(4). 849–857. doi: 10.1007/s10096-020-04087-0.
- Mennini M., Valentini D., Di Camillo C., Vittucci A.C., Grandin A., Lancella L., Bartuli A., Villani A. Bartonella henselae in Italy: a rare seasonal infection. *Minerva Pediatr.* 2019 Oct. 71(5). 415–419. doi: 10.23736/S0026-4946.16.04414-5.
- Chang C.C., Lee C.J., Ou L.S., Wang C.J., Huang Y.C. Disseminated cat-scratch disease: case report and review of the literature. *Paediatr. Int. Child Health.* 2016. 36(3). 232–234. doi: 10.1179/2046905515Y.0000000005.
- Sandoval A.C., Reyes F.T., Prado M.A., Peña A.L., Viviani T.N. Cat-scratch Disease in the Pediatric Population: 6 Years of Evaluation and Follow-up in a Public Hospital in Chile. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020 Oct. 39(10). 889–893. doi: 10.1097/INF.0000000000002708.

10. Okaro U., George S., Anderson B. What Is in a Cat Scratch? Growth of Bartonella henselae in a Biofilm. *Microorganisms.* 2021 Apr 14. 9(4). 835. doi: 10.3390/microorganisms9040835.

11. Huang H.H.H., Power R.I., Mathews K.O., Ma G.C., Bosward K.L., Šlapeta J. Cat fleas (Ctenocephalides felis clade 'Sydney') are dominant fleas on dogs and cats in New South Wales, Australia: Presence of flea-borne Rickettsia felis, Bartonella spp. but absence of Coxiella burnetii DNA. *Curr. Res. Parasitol. Vector. Borne Dis.* 2021 Jul 30. 1. 100045. doi: 10.1016/j.crvbd.2021.100045.

12. Helan J.V.G., Grinberg A., Gedye K., Potter M.A., Harrus S. Molecular detection of Bartonella cooperplainsensis and B.henselae in rats from New Zealand. *N. Z. Vet. J.* 2018 Sep. 66(5). 257–260. doi: 10.1080/00480169.2018.1483781.

13. Sanguinetti-Morelli D., Angelakis E., Richet H., Davoust B., Rolain J.M., Raoult D. Seasonality of cat-scratch disease, France, 1999–2009. *Emerg. Infect. Dis.* 2011 pr. 17(4). 705–7. doi: 10.3201/eid1704.100825.

14. Lamps L.W., Scott M.A. Cat-scratch disease: historic, clinical, and pathologic perspectives. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004 Jun. 121 Suppl. S71–80. doi: 10.1309/JC8YM53L4E0L6PT5.

15. Landes M., Maor Y., Mercer D., Habot-Wilner Z., Bilavsky E., Chazan B. et al. Cat scratch disease presenting as fever of unknown origin is a unique clinical syndrome. *Clin. Infect. Dis.* 2020. 71. 2818–24. doi: 10.1093/cid/ciz1137.

16. Maria H.K.S., Gazzoli E., Drummond M.R., Almeida A.R., Santos L.S.D., Pereira R.M., Tresoldi A.T., Velho P.E.N.F. Two-year history of lymphadenopathy and fever caused by Bartonella henselae in a child. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2022 Feb 16. 64. e15. doi: 10.1590/S1678-9946202264015.

17. Göbel M., Gschnell M. Wen(n) die Katze kratzt: Pruriginöse Papeln und Noduli nach Katzenkratzer. *Dermatologie (Heidelb).* 2023 Feb. 74(2). 126–128. German. doi: 10.1007/s00105-022-050559.

18. Salicio-Bermejo Y., Cilla-Eguiluz G., Blanco-Esteban A., Martín-Peñaranda T., Grandioso-Vás D., Echeverría-Irigoyen M.J. Neuroretinitis caused by Bartonella henselae in Gipuzkoa, 2014–2019. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. (Engl. Ed.).* 2021 Nov. 39(9). 451–453. DOI: 10.1016/j.eimc.2021.08.001.

19. Fan J., Ali H. Cat scratch disease causing encephalitis. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.).* 2020 Apr 24. 33(3). 440–441. doi: 10.1080/08998280.2020.1756141.

20. Dusser P., Eyssette-Guerreau S., Koné-Paut I. Ostéomyélite dans la maladie des griffes du chat: à propos d'un cas et revue de la littérature. *Arch. Pediatr.* 2013 Jun. 20(6). 624–8. French. doi: 10.1016/j.arcped.2013.03.013.

21. Wakiguchi H., Okamoto Y., Matsunaga M. et al. Multiple Renal and Splenic Lesions in Cat Scratch Disease. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2016. 69(5). 424–425. doi: 10.7883/yoken.JJID.2015.3620.

22. Šlapeta Š., Šlapeta J. Molecular identity of cat fleas (Ctenocephalides felis) from cats in Georgia, USA carrying Bartonella clarridgeiae, Bartonella henselae and Rickettsia sp. RF2125. *Vet. Parasitol. Reg. Stud. Reports.* 2016 Jun. 3–4. 36–40. doi: 10.1016/j.vprsr.2016.06.005.

23. Okrent Smolar A.L., Breitschwerdt E.B., Phillips P.H., Newman N.J., Biousse V. Cat scratch disease: What to do with the cat? *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* 2022 Sep 9. 28. 101702. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101702.

Отримано/Received 02.08.2023

Рецензовано/Revised 11.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.08.2023 ■

Information about authors

O.V. Prokopiv, MD, Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: ovprokopiv@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9449-5793>

Svitlana Lyshenyuk, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Ukraine, Lviv, Ukraine; e-mail: svitlana0210@ukr.net, phone: +380(67)7255162; <https://orcid.org/0000-0001-9869-4204>

V.S. Zhukovskiy, PhD, associate professor of Traumatology and Orthopedics Department, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: zukovskiy@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9869-4204>

Karmazyn H.M., PhD, head of the diagnostic department of the Lviv Regional Infectious Clinical Hospital, Lviv, Ukraine; e-mail: karmazyn1@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7407-7447>

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 work was carried out at the expense of the resources of the project authors.

Authors' contribution. O.V. Prokopiv — concept and design, text writing, data analysis and interpretation, editing, literature review, final approval of the article; S.A. Lyshenyuk — concept and design, text writing, data analysis and interpretation, literature review, editing; V.S. Zhukovskiy — data analysis, text writing; H.M. Karmazyn — data analysis, literature review.

O.V. Prokopiv¹, S.A. Lyshenyuk¹, V.S. Zhukovskiy¹, H.M. Karmazyn²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Communal Non-Profit Enterprise of Lviv Regional Council "Lviv Regional Infectious Diseases Clinical Hospital", Lviv, Ukraine

Difficulties in diagnosing cat scratch disease in children

Abstract. Cat scratch disease (CSD), a zoonotic infection caused mainly by the bacterium *Bartonella henselae* (*B.henselae*), is widespread throughout the world. The main carriers of *B.henselae* are domestic cats that get infected by fleas. In humans, the disease occurs after a contact with a cat, typically through a bite or scratch from an infected animal. Difficulties in diagnosing the disease are associated with the variety of its clinical manifestations. Three clinical cases of CSD in children are presented, in two of them skin manifestations preceded common clinical symptoms such as fever and lymphadenopathy. In these patients, false diagnoses of scarlet fever and pityriasis rosea made it difficult to diagnose CSD in a timely manner. As a result, etiotropic treatment was started on days 16 and 21 of the illness, respectively. In the third case, a patient experienced abscess formation in one

of the affected lymph nodes after prolonged fever for a month and regional lymphadenopathy, which necessitated surgical intervention. In all three cases, the family physicians did not adequately consider the epidemiological history, specifically failing to recognize the persistent, long-term contact of the children with cats. Patients received antibacterial therapy with clarithromycin, which led to clear positive dynamics and recovery. These clinical cases emphasize the importance of considering *B.henselae* infection in all cases of lymphadenopathy accompanied by skin rashes to ensure early diagnosis and appropriate treatment, thereby preventing complications, particularly when children have contact with cats.

Keywords: cat scratch disease; *Bartonella henselae*; lymphadenitis in cat scratch disease; incidence of cat scratch fever

K. Antonovičs¹, A. Lejnieks², J. Salaks¹¹Institute of the History of Medicine, Riga Stradins University, Riga, Latvia²Department of Internal Diseases, Riga Stradins University, Riga, Latvia

Pediatric surgical contributions of Professor Aleksandrs Biezins: an analysis of clinical and academic activities abroad

Abstract. *Background.* The relevance of the study of the trips of Professor Aleksandrs Biezins lies in the need to highlight the most important trips for the professor, which affected his further studies, as well as the features of the application of his methods in medicine. The purpose of the article is to study the activities of Aleksandrs Biezins, his achievements, and successes in the field of pediatric surgery, as well as other areas of medicine for a more in-depth description of the outstanding surgeon. **Materials and methods.** The main methods used in the article include historical and analytical ones. **Results.** The main results are the study of the professor's professional activities abroad, as well as within his main place of work. Medical surgeon, Aleksandrs Biezins (1897–1975), called the founder of pediatric surgery, actively practiced it and worked in the development of medicine and science, is one of the most prominent figures in pediatric surgery and medicine. The use of the information obtained in the study will be useful for a deeper and more detailed study of the work of the professor, as well as for studying the interaction of surgeons with Aleksandrs Biezins in the early and middle of the 21st century. **Conclusions.** In addition to his practical work in pediatric surgery and science, education of young physicians, for the scientific purposes of his missions, he was an active participant in medical forums, congresses, conferences in pediatrics, pediatric surgery, sports pedagogy, as well as actively trained in various foreign clinics.

Keywords: Latvian medicine; pediatrics; pediatric surgery; scientific purposes; sports medicine

Professor Aleksandrs Biezins (Fig. 1) and his life are characterized by dedication to medicine, between pediatric surgery and orthopedics. Although there are many bright personalities and outstanding physicians in Latvian medicine, including pediatrics and pediatric surgery, professor of medicine Aleksandrs Biezins is one of the most prominent pediatric surgeons in the history of Latvia. His career widely gained recognition and was based not only on active practical and scientific activities but also on the improvement of knowledge, experience, and qualifications abroad, which has been obtained as a result of the exchange of experience with leading specialists in prominent European pediatric clinics during countless foreign business trips, as well as by attending various conferences, congresses, forums in pediatrics, surgery and sports medicine.

There are several authors who have previously considered the features of the professor's scientific activities, including abroad, with various physicians of those times. They described some of the surgeon's scientific trips to European

cities, where he exchanged experiences with other scientists [1]. J. Gaujēns [2] described all the details and features of interaction and collaboration with the professor. In the work of I. Mežniece [3], the author described the professor's contribution to the development of sports medicine in Latvia, his other achievements in the field of physical culture, as well as the study of the impact of sports on the human body. Researchers described the achievements of scientist in the history of medicine in Latvia, described the features of interaction and research with foreign doctors [4, 5]. Some authors mentioned the activities of A. Biezins in the field of medicine [6], and also spoke about his co-authorship in the creation of scientific films [7].

The main purpose of the article is to study the results of Professor Aleksandrs Biezins' travels in Latvia and abroad, as well as his interaction with other scientists and physicians in achieving common goals, and the creation of books, scientific studies, and other works dedicated to pediatric surgery and medicine in general, which later became the basis



Figure 1. Aleksandrs Biezins (1897–1975)

for study at universities and practical application by doctors. The novelty of the scientific work is explained by the necessity of studying the activities of Aleksandrs Biezins, the professor's scientific trips to different countries to learn about the new frontiers of medicine, and in particular surgery, and to highlight new areas of medicine for further own practical application, as well as by other doctors since earlier this aspect and part of the professor's life was not considered separately in full.

During the study of the medical and scientific activities of Professor Aleksandrs Biezins, the main merits, achievements and contributions to science and medicine, his career path, teaching activities and other moments of his life related to his activities and career growth in Latvia and abroad were studied. European countries, as well as his cooperation with scientists, doctors and students in the course of research, work and teaching. The article uses methods such as historical and analytical, which were taken as the basis for a better and structured study of the topic. Based on the historical method, the main stages of the life of a surgeon, the stages of his formation in the field of medicine, and the most important achievements and trips that affect the further development of Aleksandrs Biezins as a professional surgeon, teacher, and scientific writer, including those outside the country, were determined in chronological order, where the main stages of his work were carried out. On the basis of the analytical method, his main achievements, books, and other scientific and medical activities as the professor in Latvia, as well as abroad, were analyzed. In a general view, the methods give a clear picture of the professor in his activities outside his native country, his cooperation with other foreign scientists in Europe and the world, as well as personal and joint achievements.

The source base of scientific work should include the works of scientists, who studied the life and work of a surgeon, as well as his work and interaction with other scientists in this field [1–8]. In addition, archival materials, books on

the history of Latvian medicine, surgical pediatrics, and separately the work of Professor Aleksandrs Biezins, periodicals, as well as scientific articles, and Internet resources were identified as research materials that were necessary for a deep study of this topic.

Professor Aleksandrs Biezins, called the founder of pediatric surgery and sports medicine of Latvia, was born on August 31, 1897, in the family of farmers P. Biezins and A. Biezina in Jaundilmani, Patkule parish, Cesis country [9]. In 1917, he graduated from Riga Nikolaja Gymnasium and received a gold medal, in 1913 he enrolled in the University of Terbata for medical studies, but in 1923 graduated the Faculty of Medicine of the University of Latvia and started work at the Riga Children's Hospital.

A. Biezins' professional career started as an ordinator in the Department of Surgery of the Republican Children's Clinical Hospital, but as his career developed, A. Biezins became the head of the Pediatric Surgery Clinic of the Riga Medical Institute, a scientist and an authority recognized in medicine [9, 10].

In 1929, A. Biezins defended his doctoral thesis "Experimental studies on tendon sore healing" ("Eksperimentāli pētījumi par cīpslu pušumu dzīšanu"), but in 1931 became a private associate professor at the University of Latvia in the study course "Pediatric Surgery and Orthopedics". In 1940, A. Biezins was elected as assistant professor at the Latvian State University. In 1946, A. Biezins became a professor of medical sciences and head of the Department of Operational Surgery and Topographic Anatomy of Latvian State University [10, 11].

While performing the duties of the Head of the Department of Operational Surgery and Topographic Anatomy of the Latvian State University from 1946 to 1972, A. Biezins was also a lecturer at the Department of Operational Surgery and Topographic Anatomy of the Latvian State University [12].

A. Biezins had an internship abroad, as well as participated in various scientific conferences, went on scientific business trips abroad, and had a vision and understanding of the progress in medicine and the opportunities it provided. Aleksandrs Biezins was one of the first physicians in the Union of Soviet Socialist Republics, who put an emphasis on treatment options for children of early age in thoracic surgery and orthopedics, using medical progress and the opportunities provided by its options. The first lung resection in a child with lung compression was carried out by A. Biezins in January 1962, assisted by Professor J. Gaujens and Dr. V. Ciema [13].

In February 1962, Professor A. Biezins and J. Volkolaikovs assisted in the first heart disease surgery performed in Riga, operating blue-type heart disease, performing cavopulmonary anastomosis, which Professor J. Meshalkin had come to the Children's Hospital to perform. In addition, it can be mentioned that the efforts of A. Biezins and doctor O. Staltmanis contributed to the development of heart surgery in Latvia, as a result of which an operating unit was built in 1964 [13].

On June 1, 1937, A. Biezins became the Head of the Sports Medicine Cabinet, which was established within the framework of the Latvian Physical Culture and Sports Com-

mittee. The first medical examinations of athletes in Latvia took place in the Sports Medicine Cabinet, as well as the impact of physical culture and sport on the human body was assessed [14].

During his time as a lecturer in the Department of Oper-ational Surgery of the Latvian State University, from 1948 to 1950 three of his articles were published in the collection “Protection of the health of Soviet Latvia” by the Faculty of Medicine of the Latvian State University [15, 16].

Considering the professional and scientific activities and achievements of Professor A. Biezins, as well as his unique personality and contribution to Latvian medicine — pediatric surgery, orthopedics and traumatology, as well as sports medicine, several books dedicated to his professional activities, have been published in Latvia. Several books have been dedicated and published by A. Bie-zins, his life, work, and professional achievements. In 1991, A. Vīksna and E. Platkājis [17] published the book “Golden scalpel” (“Zelta skalpelis”) about the life and work of Professor Aleksandrs Biezins. In 2017, historian A. Vīksna and Rector of Riga Stradins University A. Pe-tersons published a book “Professor Aleksandrs Biezins and Latvian Paediatric Surgery” (“Profesors Aleksandrs Bieziņš un Latvijas bērnu ķirurģija”) about the life and professional activities of A. Biezins, as well as the history of pediatric surgery orthopedics, traumatology and sports medicine in Latvia [15].

To commemorate Professor A. Biezins, in 1987 the Lat-avian Association of Pediatric Surgeons founded the Alek-sandrs Biezins Award, which is presented for outstanding achievements in pediatric surgery and is the highest award given to a pediatric surgeon for the achievements in the pro-fession. Applicants for the Aleksandrs Biezins Award are nominated by the Latvian Association of Pediatric Surgeons, while it is awarded by a specially established awards com-mission. The Aleksandrs Biezins Award has been awarded to such outstanding personalities in Latvian pediatric surgery as Doctor of Medicine, professor, surgeon H. Voskis, pro-fessor, pediatric surgeon J. Gaujens, 2019 it was awarded as

a professor, rector of Riga Stradins University A. Petersons and others [17].

The beginnings of Professor Aleksandrs Biezins’ sci-entific trips abroad coincide with the time when he started his career at the Children’s Hospital. A. Biezins has been in ex-change for experience in such countries as Germany, Aus-tria, France, Switzerland, Belgium, Great Britain, Canada, and others [16–19].

It should be noted that in order to go on a scientific trip, it was necessary to write an application to the dean of the relevant institution, for example, the Dean of the Faculty of Medicine of the University of Latvia with a request (sub-mission) to grant a scientific mission, specifying the destina-tion — a specific country, as well as the expected duration of the business trip. The responsible person of the educational institution, for example, the Rector of the University of Latvia, examined it and approved it with a resolution, thus confirming that the person concerned is granted a scientific mission. In addition, in order to get abroad, it was neces-sary to obtain a foreign passport issued by the Ministry of Foreign Affairs. For the Ministry of Foreign Affairs to issue a foreign passport, it was necessary to present and submit to the relevant authorities that the university is sending its per-sonnel on a foreign mission, for example, a Mission Certifi-cate issued by the Rector of the University of Latvia, which confirmed that its bearer was commanded abroad for sci-entific purposes, indicating specific countries and period [20].

Since A. Biezins, during the time when he actively went on business trips to various countries of the world for sci-entific purposes, did not only practice as a doctor but also worked as a teacher, so that it does not interfere with his pro-fessional activities, among the activities of the teacher, his business trips mainly took place during the summer holidays (Table 1).

As can be seen from Table 1, A. Biezins was most active on foreign scientific trips in the period from 1932 to 1939. In addition, using the university’s funding, within the framework of which scholarships were awarded, in several countries A. Bie-zins has gone on scientific trips several times, for example, to

Table 1. Professor A. Biezins’ most notable scientific trips [18–24]

Time period	Destinations
July 20 — September 1, 1935	Sweden, Norway, Denmark, Germany, Lithuania, Estonia, Finland
July, 1936	Germany
March 20–25, 1937	Kaunas, Lithuania
June 15 — September 1, 1937	Great Britain, Scandinavian countries
July 1–30, 1937	Germany, Austria, and Italy
July-September, 1938	Germany, France, Italy, and Scandinavian countries
June 1–15, 1939	Germany
July 1–30, 1939	Great Britain
July-September, 1939	Great Britain, Scandinavian countries
September 1–15, 1939	Belgium
July 8–12, 1957	The 1 st International Poliomyelitis Conference in Geneva, Switzerland
July 19–25, 1959	The 9 th International Pediatric Congress in Montreal, Canada Pediatric clinics in Ottawa, Toronto, and Montreal

countries such as Germany, and Great Britain. Describing the most notable work and scientific trips of A. Biezins, went on a trip to Germany from June 1 to 15, 1939, for scientific purposes, but in the same year from July 1 to 30 — to Great Britain, and from September 1 to 15 — to Belgium [24].

During the period from October to December 1925, Professor A. Biezins took part in various experience exchanges and training trips in European cities such as Vienna, Paris, and Berlin [10]. From July 5 to 30, 1932, A. Biezins went on a scientific trip to Germany, Austria, and Italy [18]. In 1935 during the summer holidays — from July 20 to September 1, A. Biezins went on a scientific trip to Sweden, Norway, Denmark, Germany, Lithuania, Estonia, and Finland for scientific purposes [19].

During the summer holidays of 1938 and 1939, he went abroad for scientific purposes, including countries such as Germany, France, Italy, and the Scandinavian countries. The first scientific trip of Professor A. Biezins to Britain and Scandinavian countries took place between June 15 and September 1, 1937. Professor A. Biezins also went on nearby business trips for scientific purposes during his career, for example, in the period from March 20 to 25, 1937, he visited Kaunas [21–23].

From June 1 to 15, 1939, he went on a scientific trip to Germany and in the same year from July 1 to 30 — to Britain, but from September 1 to 15 — to Belgium [24].

The scientific trip to Germany was also not the first for Professor A. Biezins in 1939. During the summer holidays from July 25 to September 1, 1936, he was commandeered to Berlin for scientific purposes [20].

During the Second World War, Professor A. Biezins took over from R. Girgenson, the previous head of the Children's Hospital, and became its leader, but he did have difficult times in this position because of intrigues in the hospital. In particular, his colleagues did not want to accept and acknowledge him as a manager. Therefore, in 1944, Professor A. Biezins had the choice to stay in Latvia or go to work abroad, however, he decided to stay and continue his professional activities in Latvia.

The most significant and notable business trips of Professor A. Biezins may be indicated as trips and participation in the 1st International Poliomyelitis Conference held in Geneva in 1957, as well as participation in the 9th International Pediatric Congress in Montreal, held in 1959 in Montreal.

From July 8 to July 12, 1957, A. Biezins visited Geneva, where the 1st International Poliomyelitis Conference was held, but in 1959 he went on a scientific trip to Montreal, as part of the USSR pediatricians led by Professor M. Maslov, where the 9th International Pediatric Congress.

Over 2,400 participants, including 600 delegates from 70 different countries, took part in the 9th International Pediatric Congress in Montreal in 1959. At the 9th International Pediatric Congress in Montreal, a total of 528 papers were presented by its participants, as well as 52 scientific films were shown. Members of Congress were allotted 15 minutes to read each paper, while 10 minutes were intended to answer questions and discuss questions from other members of the convention.

The USSR delegation to the 9th International Pediatric Congress in Montreal was led by academician M. Maslov.

The USSR delegation consisted of 16 participants, who read 14 papers and demonstrated 2 scientific films at the congress. It should be noted that the co-author of these scientific films in medicine was Professor A. Biezins.

The presentations of the participants of the USSR delegation at the 9th International Pediatric Congress received the attention of the other participants of the congress and were very highly appreciated, as they very well reflected the achievements of Soviet medicine.

It can be pointed out that an additional benefit for the USSR medical practitioners from the trip to the 9th International Pediatric Congress in Montreal, was the opportunity to visit children's hospitals in Ottawa, Toronto, and Montreal.

Considering the unpredictable large audience that the 9th International Pediatric Congress, which took place in Montreal in 1959, as well as the numerous positive feedbacks received on the presentations read at the congress, the topics presented therein, the paper summaries, the opinions expressed therein, there is still a deal of interest among medical practitioners and scientists [8].

The participants of the 9th International Pediatric Congress from other countries, such as Doctor, pediatrician Ch.D. May, have also had positive impressions about it, with particular emphasis on its careful and thoughtful organization of it, as well as the presentation of the results of excellent, inspiring research on trends in pediatrics.

Since A. Biezins was not only an outstanding medical practitioner, but also was interested in sports, physical culture, and its impact on human health, during his career he not only worked in the field of sports medicine and headed the Sports Medicine Cabinet established by the Latvian Committee on Physical Culture and Sports, but also actively increased his knowledge in the field of sports medicine. For example, A. Biezins was delegated to represent the Faculty of Medicine of the University of Latvia at the International Sports Congress, which took place in Berlin in July 1936 [19]. In general, this once again proves that the professor worked not only on aspects of pediatric surgery but also in other areas, such as sports medicine, where he also had high achievements and honorary titles.

Based on the study, it can be said that the trips abroad for the exchange of experience gave Professor A. Biezins the opportunity to get acquainted with the conduct of surgical practice abroad, gain valuable experience, improve knowledge and improve qualifications for use in the work of a doctor working at home. It should be noted that Professor A. Biezins went abroad for scientific purposes during his career mainly at his own expense and was granted a working place. However, in order to finance these trips, scholarships awarded by the University of Latvia, Riga Medical Institute, and Children's Clinical University Hospital were also used.

R. Carachi, D. Young, and C. Buyukunal [1] in their work described that the professor, together with other doctors, made a contribution to pediatric surgery in Latvia, where Aleksandrs Biezins made an important contribution and developed this particular area in the territory of Latvia, and also transferred his knowledge to other professors who worked with him. Indeed, it is worth agreeing with the opinion that Aleksandrs Biezins made a contribution to the first children's hospital in Latvia in Riga, namely the De-

partment of Surgery, but it is still worth noting that here the professor was not the first to head the Department of Surgery and introduce his own methods of treating children, but his contribution is considered one of the most significant. J. Gaujēns [2], noted that Aleksandrs Biezins mainly focused on the development of thoracic surgery, urology, and orthopedics for children of an earlier age, which was a rather difficult task, which, in turn, had not yet been so well studied before the work of the professor. Such a statement about the professionalism of the professor puts him an order of magnitude higher than all his predecessors, who were guided by the process of surgical treatment of children in Latvia. In the work of M. Pozemkovska [4], many various thesis, papers, studies, books, and monographs that were created by A. Biezins, including jointly with other professors, which indicates a fairly large distance traveled by the surgeon in the aspect of medicine and surgery, were pointed out. Professor A. Biezins is the author of more than 220 scientific papers in such fields of medicine as pediatric surgery, traumatology, orthopedics, monographs, and several textbooks on pediatric surgery. It should be noted that the works of the professor have become a support for further research by scientists in the future since the materials have enough information necessary to continue the development and research of pediatric surgery, as well as sports medicine.

An equally important contribution to pediatric surgery was made by professor to sports medicine, as I. Mežniece [3] points out in his article. The author pointed out that Aleksandrs Biezins can be considered the founder of sports medicine in Latvia, as well as the first head of the Sports Medicine Cabinet, in which he was the first to conduct examinations of athletes of that time. Based on the results obtained from examinations of various athletes, the professor made conclusions about the influence of sports on a person. Indeed, this was a significant contribution to the development of sports medicine not only in Latvia but also abroad, since based on his work, many other doctors who were engaged in research in this area used his materials in their further research.

Another evidence of Aleksandrs Biezins' high contribution to medicine was the award of a professor in the field of pediatric surgery, which is described by R. Rimša [6]. Considering the presence of a separate award, which is issued only to truly recognized doctors of pediatric surgery, the work done by Aleksandrs Biezins is highly valued all over the world, since the scientist also helped other surgeons around the world in the treatment of children, and also made new ones together with them, research and development in this area.

J. Salaks and K. Antonovičs [7] in their work showed achievements in the delegation of pediatricians, in which A. Biezins also took part, where his teachings were appreciated along with other foreign pediatricians. The authors also noted that at the congress in Montreal, the professor became one of those who presented the report accompanied by the corresponding film, which shows the professionalism of the surgeon. In addition, participation in various congresses also demonstrates that the professor often traveled abroad, where he shared and gained experience with his colleagues and professors of pediatrics, which made it possible to increase his contribution to the development of pediatric sur-

gery and medicine in general. A. Priedīte [5] also noted the participation of the professor in work on the improvement of pediatric surgery outside Latvia, as he collaborated with his colleagues and students from all over the world, conducting new research, writing books, as well as reports, which gave even more achievements in the field of pediatric medicine. The author also pointed out that many of his colleagues and admirers came to Latvia to the professor to learn from him or to offer joint work, which became a new impetus for the knowledge of new materials in surgery.

Summing up all the opinions of researchers about the activities of Professor A. Biezins in Latvia and abroad, as well as about the surgeon's scientific trips abroad, we can conclude that most of all studies, including those conducted jointly with foreign doctors, were successful and became the basis for writing scientific papers that have become the most important contribution to the development of pediatric surgery, sports medicine and medicine in general for all countries of the world. The work and research of the professor abroad had a special character due to the interaction with professors who had their own experience in this field, which in general were able to expand knowledge in medicine. Further development of the topic can be continued by studying his work on the treatment of children, as well as the features of training and teaching students at the Institute of Surgery. In addition, research can be done using the professor's work and methods in medicine to project them into modern technologies, which can be useful for creating more modern treatment options for children. It is also possible to study in more detail the features of creating conclusions in the aspect of sports medicine in order to use the materials of the professor's work on the examination and treatment of athletes in modern conditions.

Professor A. Biezins not only operated a lot, but also gave lectures to medical students, led practical classes for medical students, as well as their scientific work, engaging and promoting the addition of new pediatric surgeons to Latvian medical institutions. The bet was also an active participant in surgical forums, and doctors' conferences, and actively went on experience training trips to clinics in different countries of the world, supplementing his theoretical and practical knowledge, and experience, taking it over from other leading European and other physicians, leading European clinics. Thus, adopting the positive experience of the more developed countries, as a result, introduced a lot of initiatives and innovations into Latvian pediatric surgery and orthopedics. Professor A. Biezins has left an invaluable contribution to current and future medical students — his publications, monographs, and textbooks in pediatric surgery, operative surgery, and topographic anatomy, from which several generations of medical students have acquired medical knowledge.

Aleksandrs Biezins was the first in Russian-language literature to describe (in 1937) the subepiphyseal osteochondropathy of the tibia, known in science as the Blount-Erlacher-Biezins-Barber syndrome, Erlacher-Blount disease, or Mau-Nilson syndrome. Biezins was the first in the Soviet Union to perform a transplantation of preserved bone to a child whose shin was affected by a malignant tumor. Biezins also explored the challenges of early-age surgery, studying

the feasibility of performing operations during the child's first years and even months of life. Under his leadership, the pediatric surgery clinic of the Riga Medical Institute became the first in the Latvian SSR to perform heart surgeries on children. Biezins mentored numerous students and scientists, including the head of the surgical dentistry department of RMI I. Bakulis, orthopedist K. Kruminsh, Doctor of Sciences O. Margulis, Ya. Gauens, and Ya. Volkolakov. In total, Biezins prepared 10 doctors and 34 candidates of sciences. Biezins is the author of more than 300 scientific works, including 4 monographs.

References

1. Carachi R., Young D.G., Buyukunal C. *A History of Surgical Paediatrics*. Singapore: World Scientific Publishing; 2009.
2. Gaujēns J. *The beginning and development of pediatric thoracic surgery in Latvia (1959–1997)*. *Acta Medico-Historica Rigensia*. 2010. 9. 332–334.
3. Mežniece I. *Sports medicine in Latvia — 75*. 2010. Available from: <https://medicini.lv/raksti/sporta-medicinai-latvija---75>.
4. Pozemkovska M. *Books on the history of medicine published in Latvia (2016–2017)*. *Acta Medico-Historica Rigensia*. 2018. 12(31). 162–165.
5. Priedīte A. *Memories*. 1997. Available from: <https://www.vestnesis.lv/ta/id/30494>.
6. Rimša R. *We ask Professor Aigar Pētersons, laureate of the Aleksandra Bieziņa Award. Medicus Bonus*. 2019. 2019. 52–54.
7. Salaks J., Antonovičs K. *Soviet Physicians Visit to the 9th International Pediatric Congress in Montreal (1959)*. In: *47th Congress of the International Society for the History of Medicine*. Riga: RSU; 2021. 171–172.
8. Sass-Kortsak A. *Kernicterus: Report Based on a Symposium Held at the IX International Congress of Paediatrics*. Toronto: University of Toronto Press; 2018.
9. Viksna A. *History of Latvian medicine in Baltic science history conferences: 1958–2008*. *Acta Medico-Historica Rigensia*. 2010. 9. 263–279.
10. Stradiņš J., Salaks J. *Acta medico-historica Rigensia*. Riga: Riga Stradins University; 2016.
11. *University of Latvia. Doctoral theses defended in Latvia (1923–1944)*. Riga: LU Academic Publishing; 2004.
12. *100 Latvian medical history*. 2018. Available from: <http://www.iverojamiemediki.lv/>.
13. Adamsons B., Edžiņa A., Kristapsons J., Negrejeva S., Skrīvele I., Sloka I., Tālberga I. *Gadagrāmata. Latvian Academy of Sciences*; 2006.
14. Ērglis A., Salaks J. *Professor Vladislavs Korzāns. Man and Rec-tor*. Riga: RSU Institute of Medical History; 2015.
15. Viksna A. *Periodicals as a source of history of the Faculty of Medicine of LVU (1944–1950)*. *Articles of the University of Latvia, History of Science and Museum Management*. 2007. 704. 84–95.
16. Vilks I. *History of science and museology*. *Articles of the University of Latvia*. 2007. 716. 7–36.
17. Viksna A., Platkājis E. *Golden scalpel*. Riga: Star; 1991.
18. *Latvian State Historical archive foundation 7427, description 13, cases NR. 196. 1932. Request No. 153, VI*. Riga: University of Latvia.
19. *Latvian State Historical archive foundation 7427, description 13, cases NR. 196. 1935. Mission card No. 126, VII*. Riga: University of Latvia.
20. *Latvian State Historical archive foundation 7427, description 13, cases NR. 196. 1936. Mission card No. 129, III*. Riga: University of Latvia.
21. *Latvian State Historical archive foundation 7427, description 13, cases NR. 196. 1937. Report No. 127, V*. Riga: University of Latvia.
22. *Latvian State Historical archive foundation 7427, description 13, cases NR. 196. 1937. Mission card No. 128, III*. Riga: University of Latvia.
23. *Latvian State Historical archive foundation 7427, description 13, cases NR. 196. 1938. Mission card No. 124, V*. Riga: University of Latvia.
24. *Latvian State Historical archive foundation 7427, description 13, cases NR. 196. 1939. Mission card No. 111, V*. Riga: University of Latvia.

Received 02.08.2023

Revised 12.09.2023

Accepted 19.09.2023 ■

Information about authors

K. Antonovičs, Institute of the History of Medicine, Riga Stradins University, Riga, Latvia
A. Lejnīeks, Department of Internal Diseases, Riga Stradins University, Riga, Latvia
J. Salaks, Institute of the History of Medicine, Riga Stradins University, Riga, Latvia

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.

K. Antonovičs¹, A. Lejnīeks², J. Salaks¹

¹Institute of the History of Medicine, Riga Stradins University, Riga, Latvia

²Department of Internal Diseases, Riga Stradins University, Riga, Latvia

Внесок професора Олександра Бієзінша в дитячу хірургію: аналіз клінічної та академічної діяльності за кордоном

Резюме. Вступ. Актуальність дослідження подорожей професора Олександра Бієзінша полягає в необхідності висвітлити найважливіші для професора поїздки, що вплинули на його подальше навчання, а також особливості застосування його методів у медицині. **Метою статті** є вивчення діяльності Олександра Бієзінша, його досягнень та успіхів у дитячій хірургії, а також інших галузях медицини для більш поглибленої характеристики постаті видатного хірурга. **Матеріали та методи.** Основними методами, використаними в статті, є історичний та аналітичний. **Результати.** Головним результатом є вивчення професійної діяльності професора за кордоном, а також за основним місцем роботи. Лікар-хірург Олександр Бієзінш (1897–1975), якого називають основоположником дитячої хірургії, активно займався нею та

працював над розвитком медицини та науки в цілому. Він є однією з найвидатніших постатей дитячої хірургії та медицини. Використання отриманої в дослідженні інформації буде корисним для більш глибокого та детального вивчення діяльності професора, а також взаємодії хірургів з Олександром Бієзіншем на початку та в середині ХХ століття. **Висновки.** Крім практичної роботи в галузі дитячої хірургії та педіатрії, виховання молодих лікарів, для досягнення наукових цілей у відрядженнях він був активним учасником медичних форумів, конгресів, конференцій з педіатрії, дитячої хірургії, спортивної педагогіки, а також активно стажувався в різних закордонних клініках.

Ключові слова: латвійська медицина; педіатрія; дитяча хірургія; наукові цілі; спортивна медицина



Регуляція мікроРНК за допомогою продуктів харчування. Частина 1. Продукти харчування рослинного походження

Резюме. У науковому огляді наведено механізми регуляції біологічних процесів організму людини мікроРНК за допомогою продуктів харчування рослинного походження. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library. Отримані відомості про мікроРНК продуктів харчування організовані в базу даних DMD (Dietary MicroRNA Databases, <http://sbbi.unl.edu/dmd/>), що є репозиторієм для архівування й аналізу структурних і функціональних мікроРНК, які переміщуються в організм людини з їжею. Зазначено, що екзогенні рослинні мікроРНК, які потрапляють до організму з їжею, присутні в сироватці крові, тканинах людини і різних тварин і регулюють експресію генів-мішеней. Відомо, що в сироватці крові людини за допомогою секвенування NGS ідентифіковано понад 50 мікроРНК рослинного походження. У таблиці наведені деякі дієтичні рослинні мікроРНК. Підкреслено, що декілька мікроРНК проявляють свою функціональну активність і в рослин, і в савців і легко долають фізіологічні бар'єри (miR-155, miR-168 і miR-854). Науковці вважають, що неоднозначний характер впливу рослинних продуктів на експресію мікроРНК людини показали результати дослідження, проведеного у вегетаріанців. Отже, при всебічному огляді з використанням новітніх інформаційних пошукових баз даних встановлено, що в сучасній науковій літературі автори визначають горизонтальне переміщення від рослин до організму людини численних молекул мікроРНК. Екзогенні ксеногенні хепоміР ідентифікуються в більшості зразків тканин і біологічних рідин людини і, потрапляючи до організму разом з їжею, можуть істотно змінювати структуру транскриптому людини. Продукти харчування не лише привносять ксеногенні мікроРНК, але і є модуляторами активності генерації ендогенних мікроРНК клітинами організму людини.

Ключові слова: мікроРНК; екзогенні рослинні мікроРНК; продукти харчування рослинного походження; огляд

Вступ

У даний час отримані переконливі докази того, що мікроРНК, які беруть участь у регуляції численних біологічних процесів організму людини, не є молекулами, що мають виключно ендогенний генез. Janos Zempleni та співавтори [1, 3, 24] вважають, що: 1) людина отримує чужорідні (ксеногенні) мікроРНК (хепоміР) з їжею, переважно з молочними продуктами харчування;

2) хепоміР, які отримують з продуктами харчування, впливають на експресію білок-кодуючих генів людини; 3) ендогенний синтез мікроРНК не може компенсувати дефіцит екзогенних мікроРНК.

Уперше припущення про потрапляння до організму людини функціонально активних екзогенних мікроРНК було зроблено Lin Zhang та співавторами [26] у 2012 році. Автори показали, що хепоміР osa-miR-

168a рису, що потрапляє через травний тракт в організм людини, пригнічує активність експресії гена адаптерного протеїну 1 рецептора ліпопротеїнів низької щільності (low density lipoprotein receptor adaptor protein 1 — LDLRAP1) у тканині печінки.

Унаслідок різноманітних досліджень мікроРНК-транскриптому були ідентифіковані численні молекули мікроРНК, що здійснюють горизонтальне переміщення від рослин і тварин до організму людини [28]. Екзогенні хепоміР ідентифікуються в більшості зразків тканин і біологічних рідин людини. Присутні в людському організмі екзогенні мікроРНК становлять приблизно 0,001 % від кількості ендогенних мікроРНК. Цікавим є те, що більшість хепоміР (81 %) в організмі людини становлять мікроРНК гризунів, м'ясо яких практично не входить до раціону людини [8].

Потрапляючи до організму разом з їжею, ксеногенні мікроРНК можуть істотно змінювати структуру транскриптому людини [7, 28].

Деякі сумніви щодо існування значного впливу хепоміР на експресію генів реципієнта викликають такі встановлені факти: 1) досить низький рівень представництва хепоміР в організмі людини, приблизно близько 5 копій мікроРНК в одній клітині; 2) концентрація окремих ендогенних мікроРНК досягає 50 000 копій на одну клітину; 3) для ефективного впливу на трансляцію конкретної мРНК потрібна присутність від 1000 до 10 000 копій мікроРНК в одній клітині [8].

Отримані відомості про мікроРНК продуктів харчування організовані в базу даних DMD (Dietary MicroRNA Databases, <http://sbbi.unl.edu/dmd/>), що є репозиторієм для архівування й аналізу структурних і функціональних мікроРНК, які переміщуються в організм людини з їжею. З 2015 року і до сьогодні в цій базі даних подані характеристики мікроРНК 9 продуктів харчування рослинного походження (бананів, яблук, винограду, цитрусових, томатів, кукурудзи, пшениці, рису, сої) і 5 продуктів харчування тваринного походження (коров'ячого молока, курятини, яловичини, свинини, лосося) [2].

Продукти харчування не лише привносять ксеногенні мікроРНК, але і є модуляторами активності генерації ендогенних мікроРНК клітинами організму людини [8].

Продукти харчування рослинного походження

МікроРНК рослинного походження відіграють важливу роль у збереженні здоров'я людини і є «темними поживними речовинами», а також важливими компонентами їжі. Дослідження показали, що численні мікроРНК рослинного походження впливають на здоров'я людини. По-перше, мікроРНК рослин регулюють ріст і розвиток рослин, а також накопичення метаболітів, що змінює якість їжі і, отже, опосередковано заважає здоров'ю хазяїна. Крім того, при поглинанні *in vivo* деякі мікроРНК можуть націлюватися на мРНК клітини-хазяїна, щоб впливати на експресію білка. Рослинні мікроРНК змінюють мікробіоту кишечника людини [4, 5, 15, 29].

Нещодавнє дослідження показало, що екзогенні рослинні мікроРНК, які потрапляють до організму з їжею, присутні в сироватці крові, тканинах людини й різних тварин і регулюють експресію генів-мішеней [26]. У сироватці крові людини за допомогою секвенування NGS ідентифіковано понад 50 мікроРНК рослинного походження [11]. МікроРНК miR-172 Brassica oleracea ідентифікована в тканинах шлунка, кишечника, селезінки, печінки, нирок, у сироватці крові й у фекаліях мишей, які отримували рослинні РНК-екстракти. Встановлено, що кількість копій miR-172 Brassica oleracea, які подолали біологічні бар'єри й досягли внутрішнього континууму організму, становить близько 4,5 % від усієї кількості копій мікроРНК, що знаходилися у з'їденій їжі [10].

Деякі дієтичні рослинні мікроРНК із безлічі існуючих наведені в табл. 1.

Рослинним мікроРНК, на відміну від мікроРНК ссавців, для ефективного функціонування необхідна повна комплементарність молекули з нуклеотидною послідовністю мРНК-мішені, що зв'язується [20]. Декілька мікроРНК проявляють свою функціональну активність і в рослин, і у ссавців і легко долають фізіологічні бар'єри (miR-155, miR-168 і miR-854) [27].

МікроРНК miR-155a є прозапальною молекулою, яка, інгібуючи супресорний фактор транскрипції SOCS-1 [23] і протеїн 2, що містить JARID-домен (jumonji and AT-rich interaction domain containing 2), сприяє розвитку Th1- і Th17-асоційованої відповіді (рис. 1) [21, 23]. Підвищення рівня експресії miR-155a характерне для більшості інфекційних, запальних і аутоімунних захворювань, у тому числі вірусного гепатиту С [16], НАЖХП [18] і фіброзу печінки [25].

МікроРНК miR-168 високо експресується різними представниками рослинного світу, у тому числі кукурудзою і рисом. Yi Luo та співавтори [12] встановили, що протягом 7 днів після годування свіжою кукурудзою zma-miRNA-168a-5p, zma-miR167a-5p, zma-miR319a-3p і zma-miR408a-3p ідентифікуються в тканинах мозку, серця й сироватці крові експериментальних свиней. МікроРНК osa-miR-168a рису регулює трансляцію мРНК LDLRAP1 у ссавців [26]. Протеїн LDLRAP1 бере участь у поглинанні ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) поляризованими клітинами, такими як гепатоцити й лімфобласти. Інтерналізація ЛПНЩ після їхньої взаємодії з рецептором LDLR (low density lipoprotein receptor) відбувається лише в тому випадку, якщо LDLR пов'язаний зі своїм адаптерним протеїном LDLRAP1. Дефіцит протеїну LDLRAP1 супроводжується розвитком гіперхолестеринемії [14]. У регуляції трансляції мРНК LDLRAP1 також беруть участь людські miR-27a, miR-27b [13].

Неоднозначний характер впливу рослинних продуктів на експресію мікроРНК людини показали результати дослідження, проведеного у вегетаріанців. Було встановлено, що в осіб, які вживають виключно продукти харчування рослинного походження, спостерігаються вищі концентрації miR-92a у сироватці крові й калі, ніж в осіб, які вживають продукти харчування

Таблиця 1. МікроРНК зернових, бобових і бульбоплідних культур [6]

Рослини	МікроРНК	Цільові гени	Функціональне значення
1	2	3	4
Зернові культури			
Рис (<i>Oryza sativa</i>)	miR-393	TIR1 і AFB2	Посуhostійкість, висота і раннє цвітіння
	miR-820	DRM2	Реакція на засоленість, високу температуру
	miR-167	Транскрипційні фактори ARF	Холодовий стрес
	miR-397	L-аскорбат-оксидаза	Тепловий стрес та адаптація
Кукурудза (<i>Zea mays</i>)	miR-156	Сквамоза-зв'язуючий протеїн	
	miR-160	Транскрипційні фактори ARF	Розвиток
	miR-164	Транскрипційний фактор NAC1	Розвиток ендосперми
	miR-167	Транскрипційні фактори ARF	Стрес
	miR-396	Фактор росту	
	miR-169	Транскрипційний фактор NF-YA	Посуhostійкість
Пшениця (<i>Triticum aestivum</i>)	miR-397, miR-437	L-аскорбат-оксидаза	Розвиток
	miR-395	АТФ сульфурілаза	Абіотичний стрес
	miR-1435/ miR-51812		Транспортування іонів
Ячмінь (<i>Hordeum vulgare</i>)	miR-156d	Сквамоза-зв'язуючий протеїн	Розвиток, посуhostійкість
	miR-396d	Фактор росту	Розвиток насіння, клітинне диференціювання
	miR-399b	Транспортер фосфатази	Стрес посухи
	miR-164	Транскрипційні фактори ARF	Розвиток бічного кореня і листя
Зернобобові культури			
Соя (<i>Glycine max</i>)	miR-156, miR-160	Сквамоза-зв'язуючий протеїн	
	miR-164, miR-166	Транскрипційні фактори ARF	Розвиток насіння
	miR-172, miR-396	Фактор росту	
Вигна (<i>Vigna unguiculata</i>)	miR-160, miR-166		Посуhostійкість
	miR-159, miR-167	Транскрипційні фактори ARF	Посилена посуhostійкість
	miR-169, miR-319	Фактор росту	Метаболічні шляхи фізіологічних змін, пов'язаних зі стресом посухи
	miR-390, miR-393		
	miR-396, miR-403		
	miR-156b, F	Мультицистатин	Деградація білка, посуhostійкість
Арахіс (<i>Arachis hypogaea</i>)	miR-156	Сквамоза-зв'язуючий протеїн	Зростання і розвиток арахісу
	miR-159, miR-171		Накопичення ліпідів і білків
	miR-159, miR-396	Фактори відповіді ауксину	
	miR-156, miR-157	Протеїн ліпідного трансферу	Резистентність до хвороб
	miR-169, miR-166		
Бульбоплідні культури			
Картопля (<i>Solanum tuberosum</i>)	miR-160	Фактори відповіді ауксину	Зростання і розвиток
	miR-172		Накопичення крохмалю
	miR-473	Серин/треонінкіназа	Метаболізм
	miR-475	Тіоредоксин	Метаболізм

Закінчення табл. 1

1	2	3	4
Солодка картопля (Ipomoea batatas)	miR-156, miR-162	Фактори транскрипції сквамоза-зв'язуючого протеїну	Початок і розвиток коріння
	miR-167	Транскрипційні фактори ARF	Витривалість
	miR-160, miR-164, miR-166, miR-398	Транскрипційні фактори ARF, NAC1	Зростання коріння
Касава (Manihot esculenta)	miR-156, miR-157, miR-159, miR-160	Транскрипційні фактори	Стрес
	miR-164	Транскрипційні фактори NAC	Посухостійкість
	miR-395, miR-172, miR-319, miR-396, miR-397	Транскрипційні фактори, фактор росту	Метаболізм крохмалю
	miR-414, miR-473		Стрес

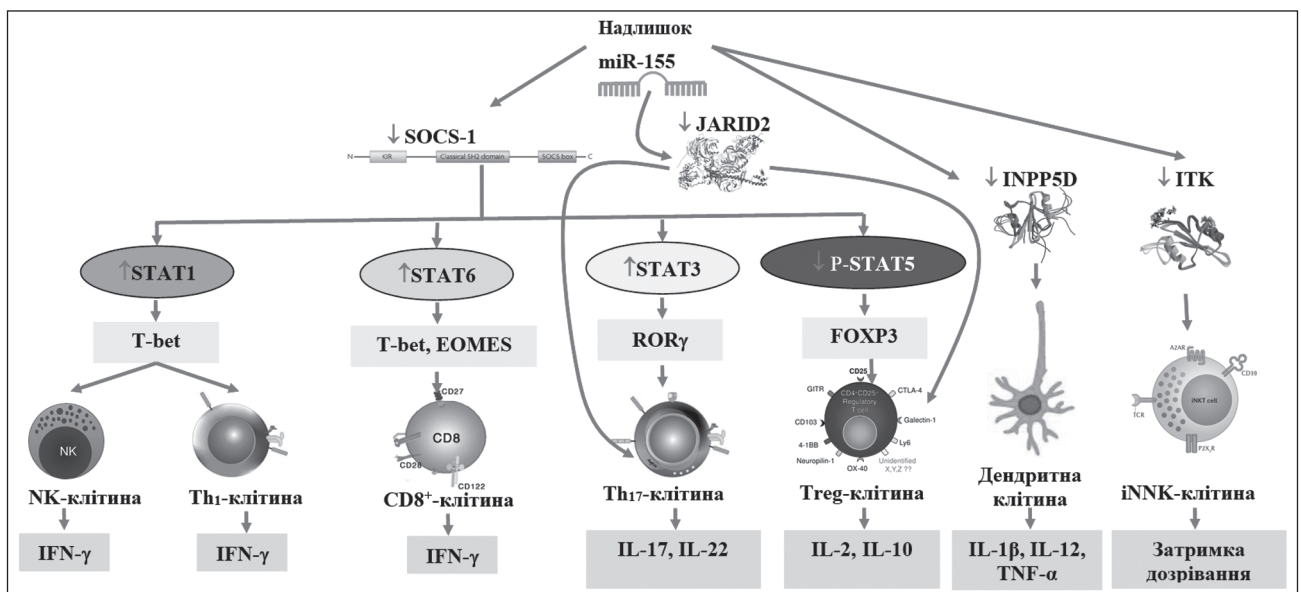


Рисунок 1. Вплив надлишку miR-155 на розвиток запалення печінки

рослинного і тваринного походження. Рівень miR-92a коливався пропорційно до маси тіла [17]. МікроРНК miR-92a входить до родини онкогенного кластера miR-17-92, яке також включає miR-25, miR-92a-1, miR-92a-2 і miR-363. Представники цієї родини високо експресуються в ендотеліальних клітинах. Надекспресія miR-92a високо асоційована з розвитком різних злоякісних неоплазм, у тому числі гепатоцелюлярної карциноми [9, 19]. При тому що, згідно з результатами метааналізу, існує вірогідний обернено-пропорційний зв'язок між високим рівнем споживання овочів (але не фруктів) і ризиком розвитку гепатоцелюлярної карциноми [22].

Висновки

При всебічному огляді з використанням новітніх інформаційних пошукових баз даних встановлено, що в сучасній науковій літературі автори визначають горизонтальне переміщення від рослин до організму людини численних молекул мікроРНК. Екзогенні ксеногенні хеноміР ідентифікуються в більшості зразків тканин

і біологічних рідин людини і, потрапляючи до організму разом з їжею, можуть істотно змінювати структуру транскриптому людини. Продукти харчування не лише привносять ксеногенні мікроРНК, але і є модуляторами активності генерації ендогенних мікроРНК клітинами організму людини. Отже, мікроРНК відіграють важливу роль у зв'язку рослин і людини, а також у підтриманні балансу між ними.

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

Список літератури

- Baier S.R., Nguyen C., Xie F. et al. MicroRNAs are absorbed in biologically meaningful amounts from nutritionally relevant doses of cow milk and affect gene expression in peripheral blood mononuclear cells, HEK-293 kidney cell cultures, and mouse livers. *J. Nutr.* 2014 Oct. 144(10). 1495-500. doi: 10.3945/jn.114.196436.
- Chiang K., Shu J., Zemleni J., Cui J. Dietary MicroRNA Database (DMD): An Archive Database and Analytic Tool for Food-Borne

- microRNAs. *PLoS One*. 2015 Jun 1. 10(6). e0128089. doi: 10.1371/journal.pone.0128089.
3. Cui J., Zhou B., Ross S.A., Zemleni J. Nutrition, microRNAs, and Human Health. *Adv. Nutr.* 2017 Jan 17. 8(1). 105-112. doi: 10.3945/an.116.013839.
 4. Deng X., Niu L., Xiao J., Guo Q., Liang J., Tang J., Liu X., Xiao Ch. Involvement of intestinal flora and miRNA into the mechanism of coarse grains improving type 2 diabetes: an overview. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2022. 71. <https://doi.org/10.1002/jsfa.12270>.
 5. Deveci G., Capasso R., Ağagündüz D. *Xeno-miRs and Circulating miRNAs as Novel Biomarkers in Certain Diseases*. *Biologics*. 2023. 3(1). 1-10. <https://doi.org/10.3390/biologics3010001>.
 6. Djami-Tchatchou A.T., Sanan-Mishra N., Ntushelo K., Dubery I.A. Functional Roles of microRNAs in Agronomically Important Plants—Potential as Targets for Crop Improvement and Protection. *Front. Plant. Sci.* 2017 Mar 22. 8. 378. doi: 10.3389/fpls.2017.00378.
 7. Han L., Luan Y.S. Horizontal Transfer of Small RNAs to and from. *Plants*. *Front. Plant. Sci.* 2015 Dec 10. 6. 1113. doi: 10.3389/fpls.2015.01113.
 8. Kang W., Bang-Berthelsen C.H., Holm A. et al. Survey of 800+ data sets from human tissue and body fluid reveals xenomiRs are likely artifacts. *RNA*. 2017 Apr. 23(4). 433-445. doi: 10.1261/rna.059725.116.
 9. Li M., Guan X., Sun Y. et al. miR-92a family and their target genes in tumorigenesis and metastasis. *Exp. Cell. Res.* 2014 Apr 15. 323(1). 1-6. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.12.025.
 10. Liang G., Zhu Y., Sun B. et al. Assessing the survival of exogenous plant microRNA in mice. *Food Sci Nutr.* 2014 Jul. 2(4). 380-8. doi: 10.1002/fsn3.113.
 11. Lukasiak A., Zielenkiewicz P. In silico identification of plant miRNAs in mammalian breast milk exosomes — a small step forward? *PLoS One*. 2014 Jun 16. 9(6). e99963. doi: 10.1371/journal.pone.0099963.
 12. Luo Y., Wang P., Wang X. et al. Detection of dietetically absorbed maize-derived microRNAs in pigs. *Sci Rep.* 2017 Apr 5. 7(1). 645. doi: 10.1038/s41598-017-00488-y.
 13. Momtazi A.A., Banach M., Pirro M. et al. MicroRNAs: New Therapeutic Targets for Familial Hypercholesterolemia? *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018 Apr. 54(2). 224-233. doi: 10.1007/s12016-017-8611-x.
 14. Paththiuge C.S., Sirisena N.D., Dissanayake V. Genetic determinants of inherited susceptibility to hypercholesterolemia — a comprehensive literature review. *Lipids Health Dis.* 2017 Jun 2. 16(1). 103. doi: 10.1186/s12944-017-0488-4.
 15. Qin X., Wang X., Xu K., Zhang Y., Ren X., Qi B., Liang Q. et al. Digestion of Plant Dietary miRNAs Starts in the Mouth under the Protection of Coingested Food Components and Plant-Derived Exosome-like Nanoparticles. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2022. 70(14). 4316-4327. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c07730>.
 16. Sheneef A., Gouda A.M., Mohammad A.N. et al. Serum MicroRNA-122 and MicroRNA-155. Markers of Disease Progression in Hepatitis C viral infection. *Egypt J. Immunol.* 2017 Jun. 24(2). 33-46. PMID: 29528577.
 17. Tarallo S., Pardini B., Mancuso G. et al. MicroRNA expression in relation to different dietary habits: a comparison in stool and plasma samples. *Mutagenesis*. 2014 Sep. 29(5). 385-91. doi: 10.1093/mutage/geu028.
 18. Virtue A., Johnson C., Lopez-Pastrana J. et al. MicroRNA-155 Deficiency Leads to Decreased Atherosclerosis, Increased White Adipose Tissue Obesity, and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: a Novel Mouse Model of Obesity Paradox. *J. Biol. Chem.* 2017 Jan 27. 292(4). 1267-1287. doi: 10.1074/jbc.M116.739839.
 19. Wang L., Wu J., Xie C. miR-92a promotes hepatocellular carcinoma cells proliferation and invasion by FOXA2 targeting. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2017 Jul. 20(7). 783-790. doi: 10.22038/IJBMS.2017.9010.
 20. Xie M., Zhang S., Yu B. microRNA biogenesis, degradation and activity in plants. *Cell. Mol. Life Sci.* 2015 Jan. 72(1). 87-99. doi: 10.1007/s00018-014-1728-7.
 21. Xu M., Zuo D., Liu X. et al. MiR-155 contributes to Th17 cells differentiation in dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis mice via Jarid2. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017 Jun 17. 488(1). 6-14. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.04.143.
 22. Yang Y., Zhang D., Feng N. et al. Increased intake of vegetables, but not fruit, reduces risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014 Nov. 147(5). 1031-42. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.005.
 23. Yao R., Ma Y.L., Liang W. et al. MicroRNA-155 modulates Treg and Th17 cells differentiation and Th17 cell function by targeting SOCS1. *PLoS One*. 2012. 7(10). e46082. doi: 10.1371/journal.pone.0046082.
 24. Zemleni J., Baier S.R., Howard K.M., Cui J. Gene regulation by dietary microRNAs. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015 Dec. 93(12). 1097-102. doi: 10.1139/cjpp-2014-0392.
 25. Zhang H., Liu Z., Liu S. HMGB1 induced inflammatory effect is blocked by CRISPLD2 via MiR155 in hepatic fibrogenesis. *Mol. Immunol.* 2016 Jan. 69. 1-6. doi: 10.1016/j.molimm.2015.10.018.
 26. Zhang L., Hou D., Chen X. et al. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. *Cell. Res.* 2012 Jan. 22(1). 107-26. doi: 10.1038/cr.2011.158.
 27. Zhao Y., Cong L., Lukiw W.J. Plant and Animal microRNAs (miRNAs) and Their Potential for Inter-kingdom Communication. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2018 Jan. 38(1). 133-140. doi: 10.1007/s10571-017-0547-4.
 28. Zhou G., Zhou Y., Chen X. New Insight into Inter-kingdom Communication: Horizontal Transfer of Mobile Small RNAs. *Front. Microbiol.* 2017 May 1. 8. 768. doi: 10.3389/fmicb.2017.00768.
 29. Zhu W.-J., Liu Y., Cao Y.-N., Peng L.-X., Yan Z.-Y., Zhao G. Insights into Health-Promoting Effects of Plant MicroRNAs: A Review. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2021. 69(48). 14372-14386. doi: 10.1021/acs.jafc.1c04737.

Отримано/Received 19.06.2023

Рецензовано/Revised 06.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 12.07.2023 ■

Information about authors

Aleksandr Abaturon, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturon56@gmail.com; Scopus: 57204482679; <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; e-mail: medredactor@i.ua; <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.

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

Regulation of microRNA with food. Part 1. Food of plant origin

Abstract. The scientific review presents the mechanisms of microRNA regulation of biological processes in the human body with the help of food products of plant origin. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library databases. The obtained information on dietary microRNAs is organized into the Dietary MicroRNA Databases (<http://sbbi.unl.edu/dmd/>), which is a repository for archiving and analyzing structural and functional microRNAs that enter the human body with food. It is stated that exogenous plant miRNAs entering the body with food are present in blood serum, tissues of humans and various animals, and regulate the expression of target genes. More than 50 miRNAs of plant origin have been identified in human blood serum using next-generation sequencing. The authors list some representatives from the multitude of dietary plant miRNAs. It is emphasized that several miRNAs show their func-

tional activity both in plants and in mammals and easily overcome physiological barriers (miR-155, miR-168 and miR-854). Scientists believe that the ambiguous effect of plant products on the expression of human microRNA was shown by the results of a study conducted in vegetarians. Thus, with a comprehensive review using the latest information search databases, it was found that in modern scientific literature, the authors determine the horizontal transfer of numerous microRNA molecules from plants to the human body. Exogenous xenogenic xenomiRs are identified in most samples of human tissues and biological fluids. Entering the body together with food, they can significantly change the structure of the human transcriptome. Food products not only bring xenogeneic miRNAs, but also act as modulators of the endogenous miRNA generation by cells of the human body.

Keywords: microRNA; miRNA; miR; exogenous plant miRNAs; food products of plant origin; review

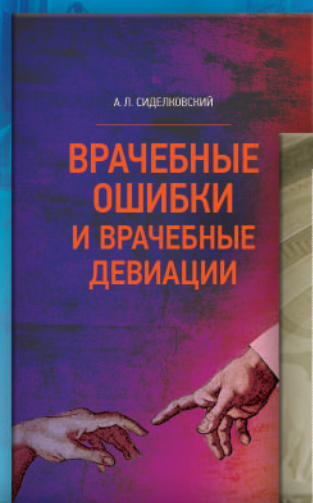
Для нотаток



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Лицензия МОЗ України, серія АГ, № 5990564 від 21.11.2011 р.



АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ



«Аксімед»
завжди
попереду!

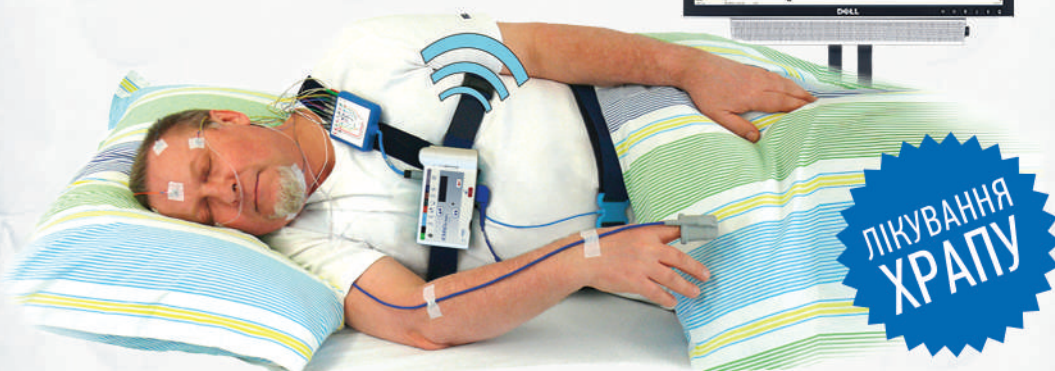
НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55