

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 19, № 3, 2024

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 19, № 3, 2024

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 19, № 3, 2024

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 19, № 3, 2024

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 ви-
дань України, в яких можуть публікуватися резуль-
тати дисертаційних робіт на здобуття наукових сту-
пенів 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 25.04.2024 р., протокол № 10*

*Реєстрація: Ідентифікатор медіа R30-04853. Рішення
Національної ради України з питань телебачення та ра-
діомовлення №1718 від 23.05.2024*

Українською та англійською мовами

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 7,20
Зам. 2024-ch-137. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Тема: До редакції журналу «Здоров'я дитини»)

Тел.: +38 (067) 325-10-26

www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

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, 2024
© Донецький національний медичний університет, 2024
© Заславський О.Ю., 2024



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 19, № 3, 2024

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

Subscription index 95264 (in Ukraine)



Co-founder: *Dnipro State Medical University,
Donetsk National
Medical University, Zaslavsky O.Yu.*

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department info@mif-ua.com

Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 23.12.2022 № 1166

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 25.04.2024, Protocol № 10

Registration: Media identifier R30-04853. Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No 1718 dated 23.05.2024

In Ukrainian and English

Folio 60x84/8. Printer's sheet 7.20.

Order 2024-ch-137. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: Child's Health Journal)

Tel.: +38 (067) 325-10-26

www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

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, 2024
© Donetsk National Medical University, 2024
© Zaslavsky O.Yu., 2024

Зміст

Оригінальні дослідження

Зайцев А.В., Березнюк В.В., Березнюк І.В.,
Чорнокур О.А.
Віддалена динаміка імпедансу електродів
кохлеарного імпланта у дітей 6

Мартинюк В.Ю., Руденко Н.М., Стогова О.В.,
Федушка Г.М.
Етапи моторного розвитку у дітей
з ціанотичними вродженими вадами серця
після хірургічного лікування 11

Каримджанов І.А., Мадамінова М.Ш.
Роль інтерлейкіну-17 при ювенільному
ідіопатичному артриті 23

Белова О.Б.
Інтелектуальна функціональність
мовлення в дітей старшого дошкільного віку
з логопатологією 29

Аряєв М.Л., Сеньківська Л.І.
Біоетичні та медико-соціальні проблеми дітей
з дефіцитом гормону росту 36

Маковійчук О.А.
Маркери, асоційовані з розвитком
остеопорозу в дітей, хворих
на ювенільний ідіопатичний артрит..... 41

Лікарю, що практикує

Шарикадзе О.В.
Важливість контролю рівня сахарози
при виборі антигістамінної терапії в дітей 45

Бекетова Г.В., Волосовець О.П., Горячева І.П.,
Солдатова О.В., Салтанова С.Д.
Сучасні підходи до підготовки педіатра
та оцінки його професійної компетентності:
вітчизняний та американський досвід 48

Огляд літератури

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.
Генетична схильність до метаболічно
асоційованої жирової хвороби печінки 54

Contents

Original Researches

A.V. Zaitsev, V.V. Berezniuk, I.V. Berezniuk,
O.A. Chornokur
Long-term impedance dynamics
of cochlear implant electrodes in children..... 6

V.Yu. Martyniuk, N.M. Rudenko, O.V. Stohova,
H.M. Fedushka
Stages of motor development in children
with cyanotic congenital
heart defects after surgical treatment 11

I.A. Karimdzhanov, M.Sh. Madaminova
Role of interleukin-17 in juvenile
idiopathic arthritis 23

O.B. Bielova
Intellectual functionality of speech
in children of older preschool
age with logopathology..... 29

M.L. Aryayev, L.I. Senkivska
Bioethical, medical, and social problems
in children with growth hormone deficiency 36

O.A. Makoviichuk
Markers associated with the development
of osteoporosis in children with juvenile
idiopathic arthritis 41

Practicing Physician

O.V. Sharikadze
Importance of sucrose level control when
choosing antihistamine therapy in children..... 45

H.V. Beketova, O.P. Volosovets, I.P. Horiacheva,
O.V. Soldatova, S.D. Saltanova
Modern approaches to the training of pediatricians
and assessment of their professional competences:
domestic and American experience 48

Review of Literature

O.E. Abaturov, A.O. Nikulina
Genetic predisposition to metabolic
dysfunction-associated fatty liver disease 54

ЕЛІЗІУМ

солодка перемога над алергією
без цукру¹



ПОЧИНАЄ ДІЯТИ
ЗА 30 ХВИЛИН¹



ДІЄ ПРОТЯГОМ
24 ГОДИН¹



НЕ ВИКЛИКАЄ
СЕДАТИВНОЇ ДІЇ¹

1. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Елізіум

Інформація для спеціалістів охорони здоров'я.

Характеристика лікарського засобу Елізіум (ЛЗ)

Фармакотерапевтична група: антигістамінні засоби для системного застосування.

Склад: 1 мл розчину містить 0,5 мг дезлоратадину, динатрію едетат, натрію цитрат, кислоту лимонну, моногідрат та інші допоміжні речовини. **Лікарська форма.** Розчин оральний.

Лікувальні властивості ЛЗ. Дезлоратадин - це неседативний антигістамінний препарат тривалої дії, що має селективну антагоністичну дію на периферичні H₁-рецептори. Дезлоратадин - первинний активний метаболіт лоратадину. Після перорального застосування дезлоратадин селективно блокує периферичні гістамінові H₁-рецептори, оскільки він майже не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. **Показання до застосування.** Усунення симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом, кропив'янкою. **Побічні дії ЛЗ.** Існує ризик психомоторної

гіперактивності (аномальної поведінки), пов'язаної із застосуванням дезлоратадину (що може проявлятися у вигляді злості та агресії, а також збудження), та інші*. Р.П. МОЗ України: UA/18400/01/01 від 23.10.2020 р.

*Інформація подана в скороченому вигляді. Повний обсяг інформації про ЛЗ міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Елізіум.

Виробник та заявник ЛЗ: СУІП ТОВ «Сперко Україна», 21027, Україна, м. Вінниця, вул. 600-річчя, 25, тел./факс: +38 (0432) 52 30 49.

©2024 СУІП ТОВ «Сперко Україна». Всі права захищені
ELI-20240514.243-D

SPERCO

ІСПАНСЬКА ЯКІСТЬ,
УКРАЇНСЬКА ЦІНА

Віддалена динаміка імпедансу електродів кохлеарного імпланта у дітей

Резюме. Актуальність. Сьогодні в Україні проживає близько 3 тис. користувачів кохлеарних імплантів, і їхня кількість постійно збільшується. Внутрішня частина імпланта знаходиться в завитці протягом всього життя пацієнта, але сучасні дані про стан електродів у віддаленому періоді мають суперечливий характер. **Мета:** оцінити динаміку імпедансу електродів кохлеарного імпланта протягом 5 років після операції у дітей. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективне дослідження 58 дітей з глухотою після кохлеарної імплантації. У дослідженні були вивчені та оцінені зміни міжелектродного імпедансу та взаємозв'язок між ними в різних частинах електрода через 1, 2, 3 та 5 років після початку електричної стимуляції. **Результати.** Через 1 рік після підключення мовного процесора було зафіксовано підвищення показників імпедансу в базальній частині електрода (9–12-й канали) відносно медіального та апікального відділів завитки. Протягом наступного року за даними телеметрії електричного поля була відзначена вірогідна ($p < 0,05$) тенденція до зниження опору в базальній частині імпланта (9–12-й електроди). У проміжку 2–5 років поступове зменшення показників імпедансу в медіальних та апікальних частинах електрода відбувалось без статистично значущих відмінностей. В 29,3 % випадків виявлена тенденція до поступового підвищення імпедансу на 11–12-му електродах протягом 3–5 років після операції. Ще у 8 пацієнтів (13,8 %) було виявлено критичне підвищення імпедансу (> 15 кОм) на одному з контактів у базальній частині електрода, що потребувало їх відключення або корекції налаштувань мовного процесора. **Висновки.** Рекомендується регулярний моніторинг імпедансу електродів та рівнів електростимуляції, особливо протягом перших 2 років використання імпланта. Це необхідно для підвищення продуктивності роботи імпланта, більш точного визначення максимально комфортних рівнів та порогів гучності, що дасть змогу полішити звукосприйняття у дітей після кохлеарної імплантації. **Ключові слова:** кохлеарний імплант; імпеданс електродів; телеметрія електричного поля

Вступ

Слухове сприйняття є одним із найважливіших складових життя людини у будь-якому віці, і його втрата за відсутності належної допомоги негативно впливає на людину і суспільство в цілому. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад 5 % населення світу, або 430 млн осіб (у тому числі 34 млн дітей), потребують реабілітації внаслідок втрати слуху [1].

Вади слуху погіршують якість життя людини, обмежують її у виборі фаху, а нерідко призводять і до ви-

ключення із соціуму. Особливо актуальна як у медичному, так і в соціальному аспектах проблема порушень слуху для дітей, оскільки приглухуватість у новонароджених та дітей прелінгвального віку призводить до затримки формування мовленнєвих навичок, інтелекту та особистості дитини в цілому. Вади слуху можуть розвиватися внаслідок генетичних факторів, ускладнень під час пологів, а також у результаті інфекційних хвороб, хронічних вушних інфекцій, прийому ототоксичних лікарських засобів. Ризик втрати слуху значно

підвищується у дітей, які перебували у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених, через недоношеність, гіпоксію-ішемію, гіпервентиляцію, низьку масу тіла при народженні [2]. Ці фактори можуть призвести до пошкодження волоскових клітин внутрішнього вуха, внаслідок чого виникає нейросенсорна втрата слуху, а іноді і глухота.

Найбільш ефективним і надійним методом лікування дітей з тяжкими порушеннями слуху і глухотою є кохлеарна імплантація (КІ) [3]. Сьогодні в Україні проживає близько 3 тис. користувачів кохлеарних імплантів, і їхня кількість постійно збільшується.

Система кохлеарної імплантації складається із двох основних компонентів: зовнішнього мовного аудіо-процесора, який сприймає звук, перетворює його в електричні імпульси та посиляє їх на внутрішню частину — кохлеарний імплант, активний електрод якого вводиться в завиток під час операції. Контакти електрода передають електричні сигнали безпосередньо на слуховий нерв і потім сприймаються мозком як звук.

Про функціональний стан електрода можна судити за зареєстрованими рівнями опору електродів під час реєстрації телеметрії електричного поля (IFT, Impedance and Field Telemetry) [4]. Імпеданс визначається як міра опору перебігу електричного струму через контакт електрода на волокна слухового нерва [5]. Цей вимір дозволяє перевірити правильність функціонування кожного каналу електродної решітки кохлеарного імпланта і припустити, які процеси відбуваються в м'яких тканинах та рідинах внутрішнього вуха [6, 7].

Мікрооточення завитка є вродженим і порушується у відповідь на використання чужорідного тіла, яким є електрод кохлеарного імпланта. Однак зміни в завитку у реальному часі з точки зору електрофізіології на молекулярному рівні ніколи не можуть бути досліджені *in vivo* у людей. Таким чином, імпеданс є добрим орієнтиром, що відбиває електрофізіологію всередині завитка [8].

Перша реєстрація IFT проводиться інтраопераційно і дозволяє оцінити правильність введення електрода в завиток. Підключення мовного процесора зазвичай проводиться за 3–4 тижні після операції незалежно від методу введення електрода при кохлеарній імплантації [9, 10]. У післяопераційному періоді аналіз змін імпедансу дозволяє виявити рубцювання чи запальні процеси навколо електрода, діагностувати різні порушення в роботі імпланта, як-от обрив електродного ланцюга, вихід з ладу одного чи кількох електродів, а також визначити коротке замикання [11]. Аналіз даних міжелектродного опору є корисним інструментом для оптимізації налаштувань кохлеарного імпланта та визначення найбільш комфортних рівнів стимулів під час програмування аудіопроцесора [12].

Нормальними вважаються показники опору від 1 до 12 кОм залежно від виробників системи кохлеарного імпланта. Показником короткого замикання вважається величина < 1 кОм, тоді як за відкритого ланцюга показники опору перевищують 20–30 кОм. Відомо, що на енергоспоживання мовного процесора впливає безпосередньо рівень міжелектродного опору — за низько-

го опору знижується споживання енергії процесором. Водночас високі значення імпедансу електродів у дітей можуть призводити до недостатнього розвитку слухових та мовленнєвих навичок [13].

Електрод кохлеарного імпланта знаходиться в завитку протягом всього життя, але більшість наукових досліджень рівня міжелектродного опору проводяться протягом першого року після операції [5]. Динаміка IFT у цей термін добре вивчена. Відомо, що в перші 3 місяці після КІ реєструються високі рівні міжелектродного опору, що може бути пов'язано із запальними явищами, які виникають після введення електрода у завиток. У подальшому рівень опору знижується, що пояснюється початком електричної стимуляції та зменшенням запальних явищ у внутрішньому вусі [7].

Загальні значення IFT мають тенденцію до зниження. Водночас деякі автори повідомляють про поступове збільшення імпедансу у віддаленому післяопераційному періоді. Це може пояснюватися різним ступенем фіброзу та остеогенезу навколо електрода, викликаного хірургічним втручанням, особливо в базальних відділах завитка (9–12-й електроди) [14].

Таким чином, сучасні дані про динаміку імпедансу електродів у віддаленому періоді після КІ мають суперечливий характер, що визначає актуальність і необхідність подальших досліджень у цьому напрямку.

Мета: оцінити динаміку імпедансу електродів кохлеарного імпланта протягом 5 років після операції у дітей.

Матеріали та методи

Ми провели ретроспективне дослідження з п'ятирічним післяопераційним спостереженням за 58 дітьми віком від 1 до 4 років на момент операції (середній вік 2,2 року). Критеріями включення у дослідження були пацієнти з тяжкою або глибокою двосторонньою нейросенсорною втратою слуху, яким була виконана КІ та встановлені кохлеарні імпланти MED-EL (Австрія). Планові спостереження після першого року користування імплантом проводились один раз на 6–8 місяців у міру необхідності.

Операції з кохлеарної імплантації проводились на клінічній базі Дніпровського державного медичного університету в КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР у 2015–2018 рр. Пацієнтам були встановлені кохлеарні імпланти Concerto та Synchrony зі стандартними електродами (12 каналів; довжина електрода 31,5 мм; діапазон активної стимуляції 26,4 мм). Введення активного електрода здійснювалось через кругле вікно завитка. Використовувались мовні процесори Opus2 та Sonnet зі стратегією стимуляції FS4 та FS4-p. Із дослідження виключались пацієнти, у яких глухота виникла внаслідок менінгіту, оскільки в цих випадках імовірний розвиток облітерації завитка, а також діти з неповним введенням електрода в завиток.

Оцінювались та аналізувались зміни міжелектродного імпедансу та взаємозв'язок між ними у базальній (9–12-й електроди), медіальній (5–8-й електроди) та апікальній (1–4-й електроди) частинах електрода через

1 рік (T1), 2 (T2), 3 (T3) та 5 років (T5) після початку електричної стимуляції, тобто після першого підключення мовного процесора.

Для опису кількісних показників використовували середнє значення та стандартне відхилення $M \pm S$. Для проведення оцінки зміни опору електродів, виміряного у різні проміжки часу, розраховували коефіцієнт кореляції Пірсона. Критерієм статистичної значущості показників при перевірці усіх гіпотез вважали $p < 0,05$.

Результати та обговорення

При аналізі результатів рівня міжелектродного опору через 1 рік після підключення мовного процесора (T1) було зафіксовано підвищення показників імпедансу в базальній частині електрода (9–12-й канали) щодо медіального та апікального відділів завитка (табл. 1). Це можна пояснити наявністю залишкових післяопераційних явищ запалення в завитку навіть через 1 рік після операції. Протягом наступного року (часовий проміжок T1–T2) за даними IFT була відзначена вірогідна ($p < 0,05$) тенденція до зниження опо-

ру в базальній частині імплантa (9–12-й електроди). У проміжки T2–T5 поступове зменшення показників IFT в медіальних та апікальних частинах електрода відбувалось без статистично значущих відмінностей між візитами. Цей термін можна вважати стабілізацією внутрішніх процесів у завитку і скоротити частоту налаштувань мовного процесора до 1 разу на рік.

Показники імпедансу заземлюючого електрода (Ground path impedance) залишалися стабільними в межах 0,83–0,89 кОм і не мали вірогідних розбіжностей протягом всього періоду спостережень.

На рис. 1 наведена динаміка показників міжелектродного опору протягом 5 років після кохлеарної імплантації у дитини В. (2,5 року на момент операції з КІ).

Привернув увагу той факт, що в 17 випадках (29,3 %) протягом 5 років після операції була виявлена тенденція до поступового підвищення імпедансу на 11–12-му електродах. Цей факт вимагає подальшого спостереження та вивчення.

Протягом 3–5 років після КІ у 8 пацієнтів (13,8 %) було виявлено критичне підвищення імпедансу

Таблиця 1. Середні показники імпедансу електродів (кОм) у різних частинах завитка протягом п'яти років після кохлеарної імплантації

Електроди	Час після кохлеарної імплантації, роки			
	1	2	3	5
Базальні (9–12)	8,2	6,6	6,3	6,7
Медіальні (5–8)	5,6	5,4	5,2	5,0
Апікальні (1–4)	5,2	5,3	5,2	4,8

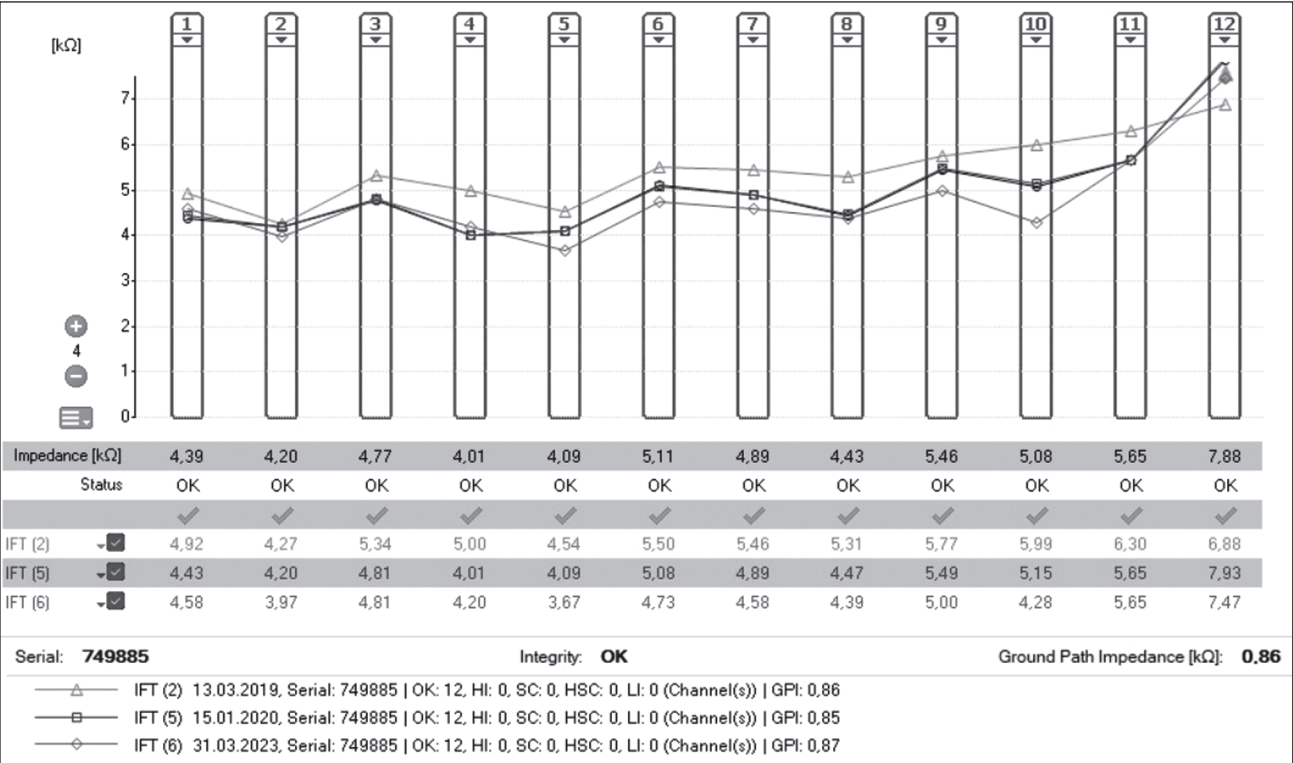


Рисунок 1. Динаміка показників міжелектродного опору протягом 5 років після кохлеарної імплантації (дитина В., 2,5 року на момент операції. Імплант Synchrony). IFT (2) – імпеданс електродів через 1 рік після КІ; IFT (5) – імпеданс електродів через 2 роки після КІ; IFT (6) – імпеданс електродів через 5 років після КІ

(> 15 кОм) на одному з контактів у базальній частині електрода, що потребувало їх відключення або корекції налаштувань мовного процесора. Імовірно, це відбулось внаслідок розвитку фіброзної або сполучної тканини навколо контакту. Слід зазначити, що відключення одного електрода суттєво не впливає на сприйняття звуків і розбірливість мовлення, але такі пацієнти потребують більш частого спостереження за станом електрода в завітку.

Висновки

Будучи стороннім тілом, імплант впливає на вроджені електрофізіологічні умови всередині внутрішнього вуха. Вимірювання імпедансу електродів відображає їх взаємодію з мікрооточенням завітка і може надати клінічні показники функціональних змін при тривалому використанні КІ. Було встановлено, що статистично значимі зміни імпедансу відбуваються в перші 2 роки після операції і локалізуються більше в базальних електродах (9–12). У деяких випадках протягом 3–5 років може відбуватись підвищення імпедансу (> 15 кОм) на окремих контактах, що вимагає їх відключення, корекції налаштувань мовного процесора та більш частого динамічного спостереження аудіолога. Тому пацієнтам з КІ рекомендується регулярний моніторинг імпедансу електродів (для виявлення можливих проблем з пристроєм і електродами) та рівнів електростимуляції (для підвищення продуктивності імпланта, більш точного визначення максимально комфортних рівнів та порогів гучності), особливо протягом перших років використання імпланта.

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

Список літератури

1. The World Report on Hearing (WRH), 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020481>.
2. Stadio AD, Molini E, Gambacorta V, Giommetti G, Volpe AD, Ralli M, Lapenna R, Trabalzini F, Ricci G. (2019). Sensorineural Hearing Loss in Newborns Hospitalized in Neonatal Intensive Care Unit: An Observational Study. *Int Tinnitus J*. Jan 1;23(1):31–36. doi: 10.5935/0946-5448.20190006. PMID: 31469525
3. Заболотний Д.І., Луценко В.І., Белякова І.А., Холоденко Т.Ю., Градюк Н.М. Ефективність кохлеарної імплантації у дітей з тяжкою сенсоневральною приглухуватістю та глухотою за даними мовної аудіометрії у вільному звуковому полі та на фоні завад. *Ото-*

риноларингологія. 2018. № 1 (1). С. 4–16. doi: 10.37219/2528-8253-2018-1-04.

4. Goehring JL, Hughes ML, Baudhuin JL, Lusk RP. (2013). How well do cochlear implant intraoperative impedance measures predict post-operative electrode function? *Otol Neurotol*. 34(2):239–244. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31827c9d71>.
5. Fayed EA, Zaghoul HS, Morgan AE. (2020). Electrode impedance changes over time in MED EL cochlear implant children recipients: Relation to stimulation levels and behavioral measures. *Cochlear Implants Int*. Jul;21(4):192–197. doi: 10.1080/14670100.2020.1716464. Epub Jan 29. PMID: 31996120.
6. Pradeep VR, Subba Rao TA. (2019). Variation in Impedance Measurement in Cochlear Implant Children. *Glob J Oto*. 20(1):20–22. <https://doi.org/10.19080/GJO.2019.20.556029>.
7. Zadrozniak M, Szymanski M, Siwiec H, Broda T. (2011). Impedance changes in cochlear implant users. *Otolaryngol Pol*. 65(3):214–217. [https://doi.org/10.1016/S0030-6657\(11\)70678-3](https://doi.org/10.1016/S0030-6657(11)70678-3).
8. Li LP. (2023). Electrophysiological status indexed by early changes in impedance after cochlear implantation: A literature review. *J Chin Med Assoc*. Dec 1;86(12):1041–1045. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000997. PMID: 37713323.
9. Mann WJ, Gosepath J. (2006). Technical note: minimal access surgery for cochlear implantation with MED-EL devices. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*;68:270–2.
10. Papsin BC, Gordon KA. (2007). Cochlear implants for children with severe-to-profound hearing loss. *N Engl J Med*;357:2380–7.
11. Weiss NM, Hans S, Wozniak M, Föger A, Dazert S, Van Rompaey V, Van de Heyning P, Schmutzhard J, Dierker A. (2023). Performing Repeated Intraoperative Impedance Telemetry Measurements during Cochlear Implantation. *J Vis Exp*. Aug 4;198. doi: 10.3791/65600. PMID: 37590502.
12. Wei JJ, Tung TH, Li LP. (2021). Evolution of impedance values in cochlear implant patients after early switch-on. *PLoS One*;16: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246545>.
13. Brkic FF, Umihanic S, Hacinovic A, Piric L, Brkic F. (2020). High Electrode Impedance Values in Pediatric Cochlear Implant Recipients May Imply Insufficient Auditory and Language Skills Development. *J Clin Med*. Feb 13;9(2):506. doi: 10.3390/jcm9020506. PMID: 32069787; PMCID: PMC7074351.
14. González CE, Ventura AM, Gil IP, Redó MA, Carbonell TP, Algarra JM. (2024) Variation of electrical impedance over 5 years post-implantation and relationship with the maximum comfort level (MCL) in adults with cochlear implants. *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)*. Vol. 75. Issue 1. P. 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.otoeng.2024.01.004>.

Отримано/Received 02.03.2024

Рецензовано/Revised 12.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.03.2024 ■

Information about authors

Andrii Zaitsev, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Surgery, Orthopedics, Traumatology and Otorhinolaryngology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: zavlora@ukr.net; Communal enterprise "Regional Medical Center for Family Health" of the Dnipropetrovsk regional council, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2815-615X>

Volodymyr Berezniuk, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Pediatric Surgery, Orthopedics, Traumatology and Otorhinolaryngology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: otologg@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0336-9893>

Ihor Berezniuk, PhD, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Communal enterprise "Regional Medical Center for Family Health" of the Dnipropetrovsk regional council, Dnipro, Ukraine; e-mail: berezniuk1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2117-3790>

Oleksandr Chornokur, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Surgery, Orthopedics, Traumatology and Otorhinolaryngology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: onkolog@ua.fm; <https://orcid.org/0000-0003-1908-3929>

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.V. Zaitsev^{1,2}, V.V. Berezniuk¹, I.V. Berezniuk², O.A. Chornokur¹

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Communal Enterprise "Regional Medical Center for Family Health" of the Dnipropetrovsk Regional Council, Dnipro, Ukraine

Long-term impedance dynamics of cochlear implant electrodes in children

Abstract. Background. Nowadays in Ukraine, there are about 3 thousand cochlear implant users, and their number is constantly increasing. The internal part of the implant remains in the cochlea throughout the patient's life, but current data on the state of the electrodes in the long-term period are contradictory. The purpose was to study the impedance dynamics of cochlear implant electrodes during 5 years after surgery in children. **Materials and methods.** A retrospective study of 58 children with deafness after cochlear implantation was conducted. The changes in the inter-electrode impedance and the relationship between them in the different parts of the electrode were evaluated and analyzed 1, 2, 3, and 5 years after the start of electrical stimulation. **Results.** At 1 year after the connection of the speech processor, an increase in the impedance was recorded in the basal part of the electrode (9–12 channels) relative to the medial and apical part of the cochlea. Over the next year, according to the electric field telemetry data, a significant ($p < 0.05$) downward trend was noted in the resistance in

the basal part of the implant (9–12 electrodes). Within 2–5 years, a gradual decrease in the impedance in the medial and apical parts of the electrode occurred without statistically significant differences. In 29.3 % of cases, there was a tendency to a gradual increase in the impedance on 11–12 electrodes within 3–5 years after surgery. In another 8 patients (13.8 %), a critical increase in the impedance (> 15 kilohm) was detected on one of the contacts in the basal part of the electrode, which required their disconnection or correcting the settings of the speech processor. **Conclusions.** Regular monitoring of electrode impedance and electrical stimulation levels is recommended, especially during the first 2 years of implant use. This is necessary to improve the performance of the implant, to determine the most comfortable levels and thresholds of volume more accurately, which will improve the sound perception in children after cochlear implantation.

Keywords: cochlear implant; electrode impedance; impedance and field telemetry

УДК 616-053.2:612.825.2-06:616.12-053.1-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.3.2024.1690>Мартинюк В.Ю.^{1,3}, Руденко Н.М.^{1,2}, Стогова О.В.², Федущка Г.М.^{1,4}¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²ДУ НПМ «Центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України, м. Київ, Україна³ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України», м. Київ, Україна⁴Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» МОЗ України, м. Київ, Україна

Етапи моторного розвитку у дітей з ціанотичними вродженими вадами серця після хірургічного лікування

Резюме. Актуальність. Стаття присвячена актуальній проблемі дитячої неврології, дитячої кардіології та дитячої кардіохірургії, зокрема особливостям нейророзвитку у дітей з вродженими вадами серця (ВВС). **Мета** — провести дослідження етапів статомоторного розвитку (СМР) в пацієнтів з ціанотичними вродженими вадами серця (ЦВВС) після хірургічного лікування та визначити вплив патогенних факторів на затримку нейророзвитку. **Матеріали та методи.** Досліджено 35 пацієнтів з ЦВВС, які пройшли обстеження та хірургічне лікування у ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»: 20 дітей — з транспозицією магістральних судин (ТМС) та 15 дітей — з тетрадою Фалло (ТФ). Контрольну групу становили 35 здорових пацієнтів, моторний розвиток яких відповідав віку. Враховувався гестаційний вік, маса тіла при народженні, оцінка за шкалою Апгар, сатурація та тривалість штучного кровообігу при хірургічному лікуванні ВВС. Оцінка моторного розвитку проведена за допомогою моторних шкал розвитку: Мюнхенської функціональної діагностики розвитку дитини (Г.Й. Кюлер, Х.Д. Егелькраут) та секції 2 неврологічного огляду Хаммерсміт. Обробка даних проводилась за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel, версія 16.0.12527.21236. **Результати.** Гестаційний вік дослідженої групи пацієнтів ($n = 35$) з ЦВВС становив 38 тижнів, маса тіла — 3500 г, що відповідало контрольній групі ($n = 35$). У пацієнтів першої підгрупи ($n = 20$) з транспозицією магістральних судин діагностовано менші показники сатурації ($p = 0,0001$), менша оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині ($0,028$) та довші тривалості штучного кровообігу — $146 (\pm 29,03)$ хвилин ($p = 0,043$) порівняно з 2-ю підгрупою з тетрадою Фалло. Затримку СМР діагностовано у 29 %, а саме у 12 % при ТМС та у 17 % — при ТФ. Середній термін сидіння при затримці СМР становив 8,4 міс. ($\pm 2,2$) ($p = 0,002$), ходіння — 18,4 міс. ($\pm 6,3$) ($p = 0,0001$). У подальшому підгрупа дітей з ТМС розвивалась без значної затримки порівняно з підгрупою ТФ. **Висновки.** 1. Пацієнти з ЦВВС народжуються на 38-му тижні гестації та з достатньою масою тіла без вірогідної різниці залежно від типу ВВС та порівняно з контрольною групою здорових дітей. Характерним є переважання чоловічої статі за ЦВВС. Проте діти з транспозицією магістральних судин характеризуються меншою оцінкою за шкалою Апгар на 1-й хвилині та меншими показниками сатурації при народженні порівняно з тетрадою Фалло. 2. На підставі проведеного дослідження у 29 % хворих із ЦВВС була виявлена затримка СМР, а саме у 17 % пацієнтів з ТФ та у 12 % — з ТМС. Середні терміни сидіння при затримці становили 8,4 міс. ($\pm 2,2$) та ходіння — 18,4 міс. ($\pm 6,3$). 3. Хірургічне лікування проведено згідно із встановленими показаннями при транспозиції магістральних судин у 1-шу добу та при тетраді Фалло — на 8-му місяці життя. Не виявлено патогенного впливу тривалості штучного

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Мартинюк Володимир Юрійович, кандидат медичних наук, заслужений лікар України, доцент кафедри педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; директор ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України», вул. Богатирська, 30, м. Київ, 04209, Україна; e-mail: ukrmcdcentr@gmail.com; тел.: +380 (44) 201-35-14

For correspondence: Volodymyr Martyniuk, PhD, Honored Doctor of Ukraine, Associate Professor at the Department of Pediatrics, Pediatric Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; Director of State Institution "Ukrainian Medical Rehabilitation Center for Children with Organic Disorders of the Nervous System of the Ministry of Health of Ukraine", Bogatyrskaya st., 30, Kyiv, 04209, Ukraine; e-mail: ukrmcdcentr@gmail.com; tel.: +380 (44) 201-35-14

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

кровообігу та періоду перетискання аорти під час кардіохірургічного лікування на СМР у дітей. Відмічено збільшення тривалості штучного кровообігу при операції артеріального переключення у дітей з ТМС, але не було виявлено вірогідної різниці у дітей із затримкою СМР. 4. Саме вчасне раннє хірургічне лікування критичної ВВС — ТМС у 1-шу добу життя після народження, розроблений маршрут вагітних, техніки виконання операцій — забезпечують у подальшому кращий СМР цієї підгрупи дітей. У дітей з ТФ з урахуванням тривалого періоду гіпоксії до початку хірургічної корекції частіше відмічаються різного ступеня нейропсихічні розлади. Для цієї категорії дітей передбачено розроблення індивідуальної програми реабілітації.

Ключові слова: діти, головний мозок, вроджені вади серця, діагностика, моторний розвиток

Вступ

Наявність взаємозв'язку між вродженими вадами серця (ВВС) у дітей та їх нейропсихічним розвитком активно досліджується [8]. На сьогодні є дані літератури, які описують вплив ВВС на затримку статомоторного розвитку (СМР) у дітей [1, 2, 4, 5, 7, 13, 15]. Проте тільки у невеликій кількості досліджень описано рухові порушення при критичних та ціанотичних вроджених вадах серця (ЦВВС) [7]: поширеність легких і тяжких рухових порушень у дитинстві коливалася від 12,3 до 68,6 %, а тяжкі рухові порушення більш характерні для дітей молодшого віку. Акцентовано увагу на необхідності систематичного скринінгу та оцінки рухових навичок у дітей з ВВС. Згідно з проведеним систематичним оглядом літератури, авторами Rahel Kaeslin et al. (2023) показано, що саме порушення моторного розвитку є частою ознакою порушеного нейророзвитку в дітей, що може бути пов'язано і з наявною м'язовою гіпотонією [13]. Більш того, проведення диференційної діагностики у дітей з м'язовою слабкістю та м'язовою гіпотонією важливе як для уточнення діагнозу, так і для призначення адекватного лікування хворим [18]. Відомо, що своєчасна вертикалізація дітей сприяє поліпшенню пізнавальних процесів та розвитку когнітивних функцій дитини. Водночас проводиться пошук методик раннього втручання для запобігання затримці моторного розвитку [11, 13], що і обумовлює актуальність даної теми.

Порушення гемодинаміки при ВВС є важливим патогенетичним фактором, що впливає на розвиток гіпоксії мозку як через зниження оксигенації крові, так і внаслідок порушення транспорту кисню до тканин мозку [14]. У літературі описаний взаємозв'язок патології серцево-судинної системи, артеріальної гіпертензії, анемії з ураженнями головного мозку [9, 20]. За класифікацією С. Мардера, ЦВВС можна класифікувати за характером кровопостачання у малому колі кровообігу (МКК): із збідненням кровопостачання МКК та із збагаченням кровопостачання МКК. Це, у свою чергу, впливає на оксигенацію крові та розвиток гіпоксії з появою ціанозу. ЦВВС характеризуються ціанозом шкірних покривів та формуванням артеріальної гіпоксемії за наявності: право-лівого (веноартеріального) шунта, єдиної камери серця зі змішуванням системного та легеневого кровотоку та вираженого застою в легенях. Також для них характерні задишково-ціанотичні напади, нерідко з розвитком синкопальних станів [14].

Найпоширенішою ЦВВС є тетрада Фалло (ТФ), що становить близько 50 % та обумовлена: дефектом міжшлуночкової перегородки, легеневою стенозом, гіпертрофією правого шлуночка, декстрапозицією аорти. У

МКК надходить недостатня кількість крові (збіднення МКК) через спазм вивідного відділу правого шлуночка, а у велике коло кровообігу скидається венозна кров, що посилює гіпоксію ЦНС і патогенетично викликає задишково-ціанотичні напади (часто в 6–24 міс.). Також клінічні прояви включають ціаноз шкіри (найчастіше з 6–12 міс.); запаморочення, непритомність, а крім того, затримку, зокрема, статомоторного розвитку [14].

Критична вроджена вада серця — це така патологія розвитку, яка не дозволяє забезпечити адекватний серцевий викид з достатнім для підтримки життя тиском і насиченням крові киснем, що призводить до смерті в перші дні життя за відсутності термінового кардіохірургічного втручання (Nadas A.S., 1978). До критичних ВВС належать: транспозиція магістральних судин (ТМС) з інтактною міжшлуночковою перегородкою, критичний аортальний стеноз, критична коарктація аорти, критичний стеноз легеневої артерії, атрезія легеневої артерії з інтактною міжшлуночковою перегородкою, тотальний аномальний дренаж легеневої вен [12, 14].

На транспозицію магістральних судин припадає 3 % всіх ВВС і 20 % ЦВВС. При ТМС аорта відходить від правого шлуночка, а легенева артерія — від лівого шлуночка. Гемодинамічно відбувається збагачення МКК [10]. Розрізняють типи ТМС:

- проста ТМС, при якій немає асоційованих серцевих аномалій;
- складна ТМС, при якій аномальні артерії поєднані з іншими вадами серця.

У перші 30 днів життя переважно з'являються такі основні симптоми:

- ціаноз (ступінь ціанозу залежить від ступеня змішування між двома магістральними судинами на рівні відкритого овального вікна та відкритої артеріальної протоки, на ціаноз не впливає навантаження або додатковий кисень);

- тахіпное зазвичай понад 60 подихів за хвилину;
- шуми за наявності відкритої артеріальної протоки, дефекту міжшлуночкової перегородки, стенозу легеневої артерії (пансистолічний і помітний на нижній лівій межі грудини, а легенева стеноз викликає систолічний шум викиду на верхньому лівому краю грудини). Патогенетичний вплив порушення гемодинаміки при ЦВВС призводить до тривалої гіпоксії, що має тяжкий руйнівний вплив на ЦНС, у зв'язку з чим важлива своєчасна кардіохірургічна корекція [14].

Удосконалення методик хірургічного лікування критичних вад серця у дітей надає можливості суттєво підвищити якість надання допомоги таким пацієнтам [16, 17]. Водночас із вдосконаленням хірургічного лі-

кування ВВС застосовуються методики протекції головного мозку з використанням помірної гіпотермії, селективної антеградної церебральної перфузії [21, 22]. Згідно із спостереженням Solène Fourdain et al. (2021), при своєчасному кардіохірургічному втручанні показники моторного розвитку були вищі в таких пацієнтів у віці 12–24 місяців. Поряд з цим низка досліджень вказують на важливість раннього скринінгу СМР у немов-

Таблиця 1. Неврологічне обстеження немовлят Хаммерсміт [8]. Секція 2. Етапи моторного розвитку (не виставляється оцінка в рамках основного оцінювання; звернути увагу на асиметрії)

Контроль голови	Не здатний підтримувати голову у вертикальному положенні В нормі до 3 міс.	Непостійно підтримує голову у вертикальному положенні В нормі до 4 міс. включно	Постійно підтримує голову у вертикальному положенні В нормі з 5 міс.			Зверніть увагу на вік, коли було досягнуто максимального розвитку цієї навички
Сидіння	Не може сидіти	Сидить з підтримкою за стегна  В нормі у 4 міс.	Сидить при-тримуючись  У нормі у 6 міс.	Сидить ста-більно  В нормі — 7–8 міс.	Сидячи обер-тається  В нормі у 9 міс.	Спостерігаєть-ся (вік): Повідомлено (вік):
Довільне хапання — відмітити бік	Немас хапання	Використовує всю долоню	Вказівним і великим пальцем, але захоплює не міцно	Міцно захо-плює		Спостерігаєть-ся (вік): Повідомлено (вік):
Здатність штовхатися ногами в положенні на спині	Не штовха-ється	Штовхається горизонталь-но, але не піднімає ніг	Штовхається з підняттям ніг догори (верти-кально)  В нормі у 3 міс.	Торкається ніг руками  В нормі у 4–5 міс.	Торкається пальців ніг руками  В нормі у 5–6 міс.	Спостерігаєть-ся (вік): Повідомлено (вік):
Перевертан-ня — звер-ніть увагу, через який бік (боки)	Не переверта-ється	Перевертаєть-ся на бік В нормі у 4 міс.	Перевертаєть-ся з живота на спину В нормі у 6 міс.	Перевертаєть-ся зі спини на живіт В нормі у 6 міс.		Спостерігаєть-ся (вік): Повідомлено (вік):
Повзання — зверніть ува-гу, чи нижня частина тулуба повзає по поверхні	Не піднімає голову	На ліктях  В нормі у 3 міс.	На витягнутих руках  В нормі у 4 міс.	Плазує — по-взає плоско на животі  В нормі у 8 міс.	Повзає з опо-рою на долоні і коліна  В нормі у 10 міс.	Спостерігаєть-ся (вік): Повідомлено (вік):
Стояння	Відсутня опора на ніжки	Опирається на ніжки В нормі у 4 міс.	Стоїть з під-тримкою В нормі у 7 міс.	Стоїть без до-помоги В нормі у 12 міс.		Спостерігаєть-ся (вік): Повідомлено (вік):
Ходіння		При підтримці за тулуб або підвішуванні відштовхуєть-ся ногами від поверхні В нормі у 6 міс.	Ходить, при-тримуючись за меблі чи іншу опору В нормі у 12 міс.	Ходить само-стійно В нормі до 15 міс.		Спостерігаєть-ся (вік): Повідомлено (вік):

лят з ВВС [4, 5, 19]. Згідно з даними Tanya Tripathi et al. (2022), важлива клінічна оцінка нейророзвитку до 6 міс. з метою прогнозування моторних порушень та раннього втручання [19]. Потребують дослідження та впровадження розширені стандартизовані методики оцінки нейropsychічного розвитку у дітей з ВВС, крім шкали Бейлі II [20]. Серед корелюючих факторів при затримці СМР враховувався гестаційний вік, збільшення тривалості штучного кровообігу (ШК), перетискання аорти та ін. [8]. Наявність ВВС одношлуночкового серця та сатурації менше за 90 % корелювала з нижчими балами при оцінці моторного розвитку [1].

Однак особливості СМР при критичних та ціанотичних вроджених вадах серця у дітей вивчені недостатньо, що і обумовило запроваджене дослідження.

Мета дослідження: провести дослідження етапів статомоторного розвитку в пацієнтів з ціанотичними вродженими вадами серця після хірургічного лікування та оцінити вплив патогенних факторів на затримку нейророзвитку.

Матеріали та методи

Досліджено 35 пацієнтів з ЦВВС, які пройшли обстеження та хірургічне лікування у ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», а також 35 здорових дітей, які звернулись для планового неврологічного огляду. Когорта пацієнтів з ЦВВС включала: 20 дітей з транспо-

зицією магістральних судин та 15 — з тетрадою Фалло. Критерії включення: ціанотична вада серця, доношені діти, вік до 3 років, відсутність коморбідної патології, проведена хірургічна корекція ВВС. Критерії виключення: недоношені діти, наявність коморбідної патології, вік старше від 3 років. Контрольну групу становили 35 здорових пацієнтів, які народились у строк та без затримки СМР.

Групу пацієнтів з ЦВВС (n = 35) було розділено на 2 підгрупи залежно від типу вродженої вади серця: 1-ша підгрупа — пацієнти з діагностованою ВВС — транспозицією магістральних судин (n = 20); 2-га підгрупа — пацієнти з діагностованою ВВС — тетрадою Фалло (n = 15).

Для оцінки досліджених підгруп враховувався гестаційний вік, маса тіла при народженні, оцінка за шкалою Апгар, показники сатурації, терміни проведення хірургічного лікування, тривалість штучного кровообігу та перетискання аорти. Дослідження етапів статомоторного розвитку проводилось за допомогою шкал розвитку [8]:

1) неврологічне обстеження немовлят Хаммерсміт (Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)), а саме секція 2 «Етапи моторного розвитку» (табл. 1);

2) Мюнхенська функціональна діагностика розвитку дитини (Munich Functional Developmental Diagnosis), а саме сидіння та ходіння (табл. 2).

Таблиця 2. Мюнхенська функціональна діагностика розвитку дитини [8]

Сидіння		
1	2	3
Новонароджений	[1] Бокове положення голови без переваги сторони. [2] Почергово гойдає ногами без переваги сторони. [3] Неодноразово трохі піднімає голову на 1 секунду в положенні сидячи	
Кінець 1-го місяця	[1] В положенні лежачи на спині тримає голову мінімум 10 секунд в середньому положенні	
Кінець 2-го місяця	[1] В положенні сидячи тримає голову прямо мінімум 5 секунд	
Кінець 3-го місяця	[1] Тримає голову прямо в положенні сидячи більше ніж 1/2 хвилини. [2] Голова не відхиляється назад при піднятті в горизонтальне нестійке/висяче положення	
Кінець 4-го місяця	[1] При тракційній спробі (повільне підтягування до 45°) незначне піднімання голови і злегка зігнуті ноги	
Кінець 5-го місяця	[1] При тракційній спробі піднімає голову разом з хребтом в продовження хребта [2] Тримає голову прямо в положенні сидячи і при боковому нахилі тулуба	
Кінець 6-го місяця	[1] Злегка згинає обидві руки при тракційній спробі. [2] Добрий контроль голови в положенні сидячи при нахилі тулуба у всі боки	

Продовження табл. 2

1	2	3
Кінець 7-го місяця	[1] Активно перевертається зі спини на живіт. [2] Лежачи на спині, грається ногами (координація рука — нога)	
Кінець 8-го місяця	[1] Підтягується вгору із положення сидючи, тримаючись за запропоновані пальці, із додаванням особистих сил. [2] Мінімум 5 секунд сидить сам з опорою вперед	
Кінець 9-го місяця	[1] Мінімум 1 хвилину сидить вільно	
Кінець 10-го місяця	[1] Самостійно сідає із положення лежачи, притримуючись за меблі. [2] Тривале сидіння: сидить вільно з прямою спиною і слабо витягнутими ногами	
Кінець 11-го і 12-го місяців	[1] Впевнена рівновага при тривалому сидінні	
Ходіння		
Новонароджений	[1] Примітивна реакція опори ніг: випрямлення стегон і колін при постановці на ноги. [2] При перемінному переносі маси тіла — автоматичні крокові рухи	
Кінець 1-го місяця	Як у новонародженого	
Кінець 2-го місяця	[1] Перехідна фаза: поступове згасання реакції опори і крокового автоматизму	
Кінець 3-го місяця	[1] Торкається до підстилки зігнутими ногами	
Кінець 4-го місяця	[1] При доторку до підстилки повторне переривання положення ніг легким випрямленням колінного суглоба і підтаранного (гомілково-стопного) суглоба	
Кінець 5-го місяця	[1] Спирається на кінчики пальців	
Кінець 6-го місяця	[1] Випрямляє ноги в колінах і злегка в стегнах, при цьому тримає масу тіла мінімум на 2 секунди. [2] Інколи ставить ноги на всю підшву	

Закінчення табл. 2

1	2	3
Кінець 7-го місяця	[1] Пружинить (= танцює), підтримуваний за тулуб, на твердій основі	
Кінець 8-го місяця	[1] Перехідна фаза, див. 7-й і 9-й місяць	
Кінець 9-го місяця	[1] Підтримуваний за руки, стоїть, повністю тримає на 0,5 хв усю масу тіла	
Кінець 10-го місяця	[1] Стоїть самостійно, притримуючись за будь-що	
Кінець 11-го місяця	[1] Самостійно підтягується, притримуючись за меблі, щоб встати. [2] Змінні крокові рухи на місці і в бік. [3] Робить кроки вперед, підтримуваний за обидві руки	
Кінець 12-го місяця	[1] Ходить вздовж меблів. [2] Робить кроки вперед, підтримуваний за одну руку	

Неврологічне обстеження немовлят Хаммерсміт є доступним і зручним у використанні та застосовується в будь-якій клінічній ситуації. 26 неврологічних пунктів розподілені на 5 розділів (черепно-мозкові нерви, поза, рухи, тонус, рефлексії та реакції). Інструкції щодо заповнення форми оновлені в лютому 2023 року (Hammer-smith Infant Neurological Examination (HINE) (update February 2023) Guidance notes for completion of the proforma).

Обробка даних проводилась за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel, версія 16.0.12527.21236 (© Microsoft Corporation, США); Statistica 12.0 (© StatSoft, Inc., США). Методи статистичного аналізу даних — описова статистика. Кількісні дані, що відповідають нормальному закону розподілу, описувалися за допомогою середнього значення та стандартної похибки середнього значення ($M \pm m$) і середньоквадратичного відхилення. Для окремих показників вказувалися їх мінімальні та максимальні значення. Вірогідність різниці показників встановлювалась за допомогою критерію Стюдента та за критерієм Крускала — Уолліса при малій вибірці пацієнтів.

Результати та обговорення

Група пацієнтів з ЦВВС включала 35 пацієнтів. Розподіл пацієнтів за статтю наведено на рис. 1. Хлопчики становили 69 % серед всіх пацієнтів з ЦВВС, а дівчатка — 31 %. Значної відсоткової відмінності залежно від ВВС не виявлено ($p = 0,6$): при ТМС хлопчики становили 70 %, а при ТФ — 67 %; дівчатка, відповідно,

30 та 33 % (рис. 2). Серед пацієнтів контрольної групи ($n = 35$) не виявлено значної відмінності за статтю: хлопчики становили 54 %, а дівчатка — 46 %.

Групу пацієнтів із ЦВВС ($n = 35$) було розподілено на 2 підгрупи залежно від типу ВВС та особливостей гемодинаміки у МКК: 1-ша підгрупа — пацієнти з діагностованою транспозицією магістральних судин ($n = 20$); 2-га підгрупа — пацієнти з діагностованою тетрадою Фалло ($n = 15$). Контрольна група — здорові доношені пацієнти з вчасним СМР ($n = 35$).

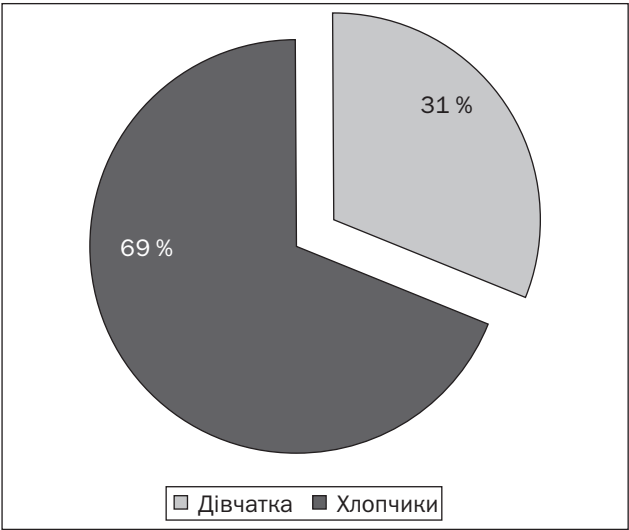


Рисунок 1. Розподіл пацієнтів з ЦВВС за статтю

Основні характеристики досліджених підгруп пацієнтів наведені в табл. 3. Середній гестаційний вік становив 38 тижнів: у пацієнтів 1-ї підгрупи — 38 тижнів ($\pm 0,69$) та другої підгрупи — 38 тижнів ($\pm 1,7$). У тому числі народжувались пацієнти на 40-му тижні при ТМС та 41-му тижні — при ТФ.

Середня маса тіла при народженні становила 3267 г (± 365) у пацієнтів з 1-ї підгрупи та 3455 г (± 803) — у пацієнтів 2-ї підгрупи ($p = 0,5$). Маса тіла здорових дітей контрольної групи становила 3370 г (± 544). Оцінка за шкалою Апгар при народженні на 1-й хвилині була меншою у пацієнтів з ТМС — 6,7 бала ($\pm 1,1$), ніж при ТФ — 7,8 бала ($\pm 0,4$) ($p = 0,28^*$). Оцінка на 5-й хвилині була вищою в обох підгрупах, без вірогідної різниці між ними. Пацієнтів контрольної групи оцінено на 1-й хвилині у 7,7 бала ($\pm 0,6$) та на 2-й хвилині — 8,2 бала ($\pm 0,6$).

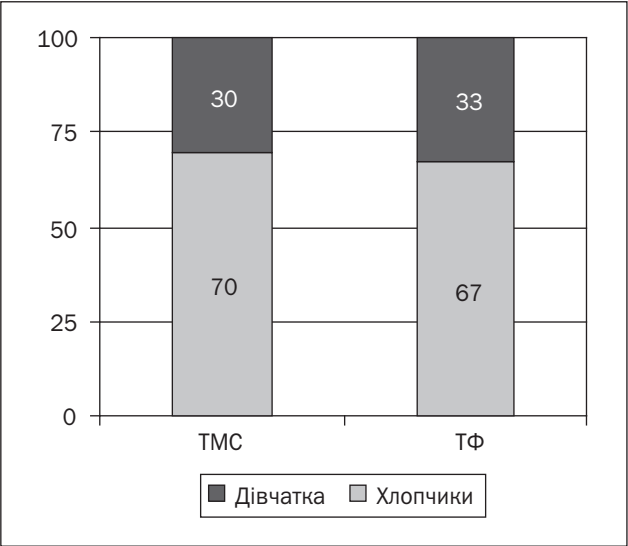


Рисунок 2. Розподіл пацієнтів за статтю залежно від ЦЦВС

Показники сатурації (SpO_2) у дітей при ТМС до проведення хірургічного лікування були вірогідно меншими, ніж при ТФ, і становили 66,8 % ($\pm 13,4$) та 89 % ($\pm 7,9$) відповідно ($p = 0,0001$).

Пацієнтам 1-ї підгрупи з ТМС хірургічне лікування проводилось у середньому в 1-шу добу життя — операція артеріального переключення. У 16 випадках діагностовано situs solitus, D-ТМС з інтактною міжшлуночковою перетинкою та у 4 діагностовано situs solitus, ТМС з дефектом міжшлуночкової перегородки. Також частина досліджуваних хворих мала високу легеневу гіпертензію, відкрите овальне та артеріальне вікна. Середня тривалість штучного кровообігу під час хірургічного лікування становила 146 хвилин ($\pm 29,03$), а середня тривалість перетискання аорти — 67 хвилин ($\pm 13,6$). Пацієнтам 2-ї підгрупи з ТФ проводилось хірургічне лікування в середньому на 8-му місяці життя ($\pm 3,9$) — радикальна корекція. Середня тривалість штучного кровообігу під час хірургічного лікування становила 125 хвилин ($\pm 25,18$), а середня тривалість перетискання аорти — 77 хвилин ($\pm 17,4$).

Тривалість застосування ШК була довшою при операції артеріального переключення у пацієнтів з ТМС, ніж при радикальній корекції тетради Фалло ($p = 0,043$). Середня тривалість перетискання аорти була без значних відмінностей по цих підгрупах ($p = 0,14$). Не було виявлено значної відмінності в тривалості ШК ($p = 0,7$) при порівнянні пацієнтів із затримкою СМР (134 хв ($\pm 24,5$)) та вчасним СМР (134 хв ($\pm 33,3$)) серед пацієнтів із ЦВВС, що виключає можливий його вплив на подальший розвиток.

Оцінку статомоторного розвитку згідно з секцією 2 методики Хаммерсміт: початок самостійного сидіння та самостійного ходіння — проведено в двох підгрупах. Результати наведено для пацієнтів 1-ї підгрупи з діагностованою ТМС на рис. 3 та для пацієнтів 2-ї підгрупи з діагностованою ТФ — на рис. 4.

Таблиця 3. Характеристика досліджених підгруп пацієнтів

Характеристики	1-ша підгрупа (ТМС)	2-га підгрупа (ТФ)	p	Контрольна група
Хлопчики, n (%)	14 (70)	10 (67)	0,662	19 (54)
Дівчатка, n (%)	6 (30)	5 (33)		16 (46)
Середній гестаційний вік, тижні	38 ($\pm 0,69$)	38 ($\pm 1,7$)	0,990	39 ($\pm 1,3$)
Середня маса тіла при народженні, грами	3267 (± 365)	3455 (± 803)	0,590	3370 (± 544)
Середня оцінка за Апгар, бали на 1-й хв	6,7 ($\pm 1,1$)	7,8 ($\pm 0,4$)	0,028*	7,7 ($\pm 0,6$)
Середня оцінка за Апгар, бали на 5-й хв	7 ($\pm 1,0$)	8 ($\pm 0,8$)	0,063	8,2 ($\pm 0,6$)
SpO ₂ , %	66,8 ($\pm 13,4$)	89 ($\pm 7,9$)	0,0001*	—
Середній вік на момент операції (дні)	1 ($\pm 1,4$)	312 (± 200)	< 0,0001*	—
Середня тривалість штучного кровообігу, хвилини	146 ($\pm 29,03$)	125 ($\pm 25,18$)	0,043*	—
Середня тривалість перетискання аорти, хвилини	67 ($\pm 13,6$)	77 ($\pm 17,4$)	0,144	—

Примітка: * — різниця між групами статистично значима (оцінка за критерієм Крускала — Уолліса).

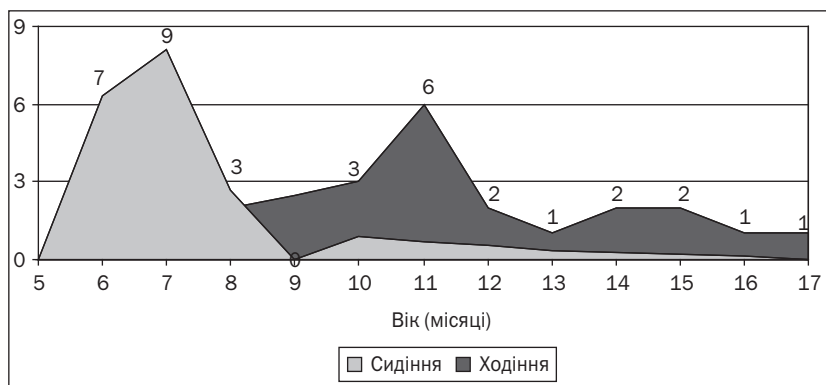


Рисунок 3. Статомоторний розвиток пацієнтів з ВВР серця — ТМС після операції артеріального переключення

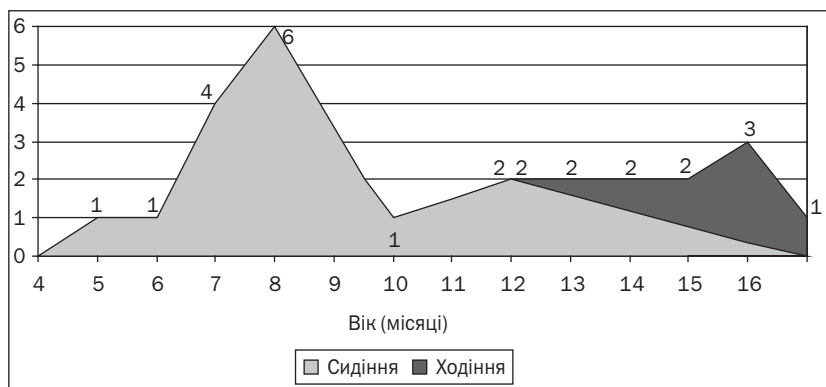


Рисунок 4. Статомоторний розвиток пацієнтів з ВВР серця — ТФ після радикальної корекції

Порівняння етапів статомоторного розвитку залежно від ВВС графічно наведено на рис. 5, 6.

Затримка етапів статомоторного розвитку діагностована у 10 пацієнтів з ЦВВС, що становило 29 % досліджуваної групи (рис. 7).

Серед них 12 % — діти з діагностованою ТМС та 17 % — діти з діагностованою ТФ (рис. 8) ($p = 0,19$).

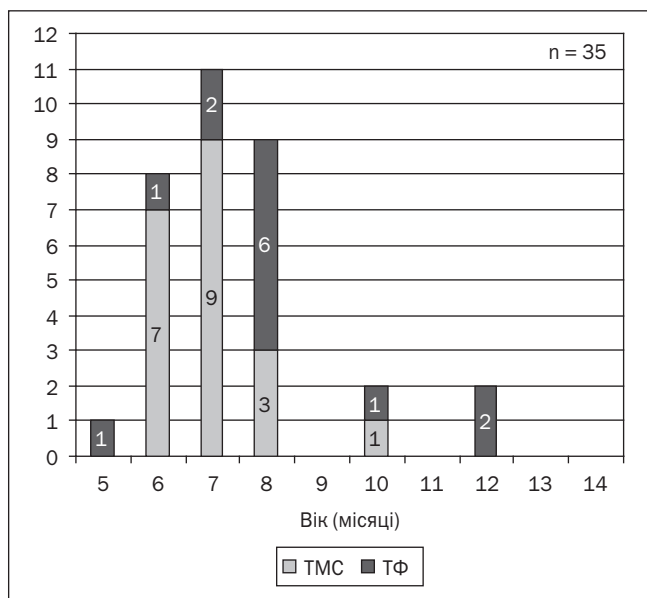


Рисунок 5. Початок самостійного сидіння залежно від ВВС

Середній термін самостійного сидіння у пацієнтів при затримці СМР був 8,4 міс. ($\pm 2,2$) та ходіння — 18,4 міс. ($\pm 6,3$). Можна відмітити, що при затримці діти до 1 року навчаються сидіти та до 2 років можуть ходити самостійно (рис. 9).

У пацієнтів першої підгрупи з ТМС, у яких діагностовано затримку етапів СМР, гестаційний вік становив 38 тижнів та середня маса тіла — 3357,5 г (± 540), виставлено меншу оцінку за шкалою Апгар (6,25/7 балів ($\pm 0,5/0,8$)) порівняно із середньою оцінкою пацієнтів з ТФ (7/7,5 бала ($\pm 0,08$)). Операція артеріального переключення була проведена у 1-шу добу ($\pm 1,4$). Також відзначено збільшення тривалості ШК до 164 хв ($\pm 21,92$) порівняно із середнім часом для пацієнтів з ТФ (110 хв ($\pm 20,18$)) ($p = 0,014$, різниця між групами статистично значима (оцінка за критерієм Крускала — Уолліса)). Тривалість перетискання аорти без вірогідної різниці ($p < 0,02$).

У пацієнтів другої підгрупи з ТФ, у яких діагностовано затримку СМР, гестаційний вік становив 38,6 тижня та середня маса тіла — 3450 г ($\pm 965,68$), також спостерігалось зменшення оцінки за шкалою Апгар (7,5/7 балів ($\pm 0,7/0$))

порівняно з контрольною групою. Радикальна корекція тетради Фалло проведена на 8-му місяці ($\pm 0,4$).

Характеристики пацієнтів з ЦВВС, моторний розвиток яких відповідав віку та із затримкою, наведені у табл. 4.

При ТМС, що поєднується з підвищенням легеневого кровообігу, нами було виявлено наступне: середній гестаційний вік дітей становив 38 тижнів, маса тіла при народженні — 3267 г (± 365), оцінка за Апгар на 1-й хвилині — 6,7 ($\pm 1,1$), на 5-й хвилині — 7 ($\pm 1,0$), сатурація 66,8 % ($\pm 13,4$), тривалість штучного кровообігу — 146 хвилин (± 29), перетискання аорти — 67

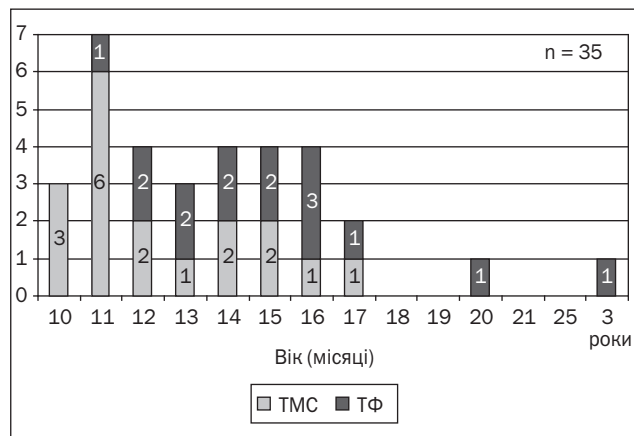


Рисунок 6. Початок самостійного ходіння залежно від ВВС

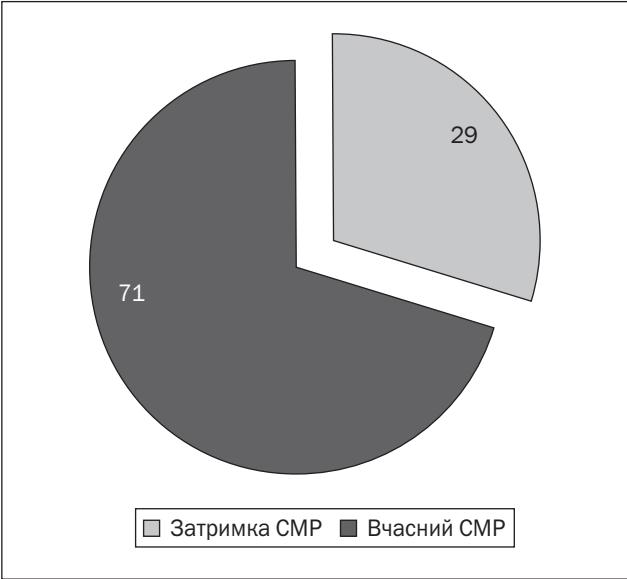


Рисунок 7. Статомоторний розвиток пацієнтів з ЦВВС

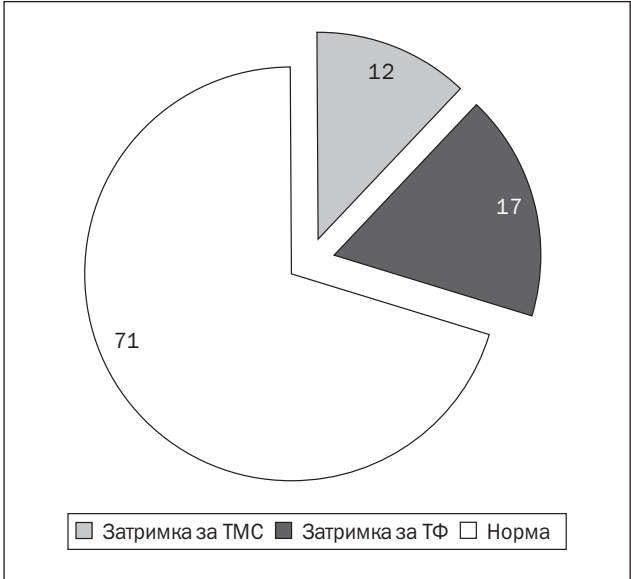


Рисунок 8. Статомоторний розвиток залежно від типу ЦВВС

хвилин (± 13). Затримка СМР діагностована у 12 % цих хворих. Також відмічалася менша оцінка за шкалою Апгар та довший час штучного кровообігу, проте без вірогідної різниці з пацієнтами з вчасним СМР. Етапи СМР серед обстежених груп пацієнтів з ЦВВС характеризувались затримкою СМР у 29 % пацієнтів, а саме у 12 % першої підгрупи з ТМС та 17 % — другої підгрупи з ТФ. Серед всіх пацієнтів з ЦВВС переважали хлопчики — 69 %, без вірогідної різниці як з ТМС, так і з тетрадою Фалло, середній гестаційний вік 38 тижнів та маса тіла більше 3 кг. У пацієнтів другої підгрупи з ТФ, що поєднується зі збідненням легеневого кровообігу, середній гестаційний вік становив 38 тижнів, маса тіла при народженні — 3455 г (± 803), оцінка за Апгар на 1-й хвилині — 7,8 ($\pm 1,1$), на 5-й хвилині — 8 ($\pm 1,0$), сатурація 89 % ($\pm 7,9$), тривалість штучного кровообігу — 125 хвилин (± 25), перетискання аорти — 77 хвилин (± 17). Затримка СМР діагностована у 17 % хворих. Вірогідної різниці між тривалістю ШК та тривалістю періоду перетискання аорти під час хірургічного лікування нами виявлено не було.

Висновки

1. Пацієнти з ЦВВС народжуються на 38-му тижні гестації та з достатньою масою тіла без вірогідної різниці залежно від типу ВВС та порівняно з контрольною групою здорових дітей. Характерним є переважання чоловічої статі при ЦВВС. Проте діти з транспозицією магістральних судин характеризуються меншою оцінкою за шкалою Апгар на 1-й хвилині та меншими показниками сатурації при народженні порівняно з тетрадою Фалло.
2. На підставі проведеного дослідження у 29 % хворих із ЦВВС була виявлена затримка СМР, а саме у 17 % пацієнтів з ТФ та у 12 % — з ТМС. Середні терміни сидіння при затримці становили 8,4 міс. ($\pm 2,2$) та ходіння — 18,4 міс. ($\pm 6,3$).
3. Хірургічне лікування проведено згідно зі встановленими показаннями при транспозиції магістральних судин у 1-шу добу та при тетраді Фалло — на 8-му місяці життя. Не виявлено патогенного впливу тривалості ШК та періоду перетискання аорти під час кардіохірургічного лікування на СМР у дітей. Відмічено збільшення тривалості штучного кровообігу при операції

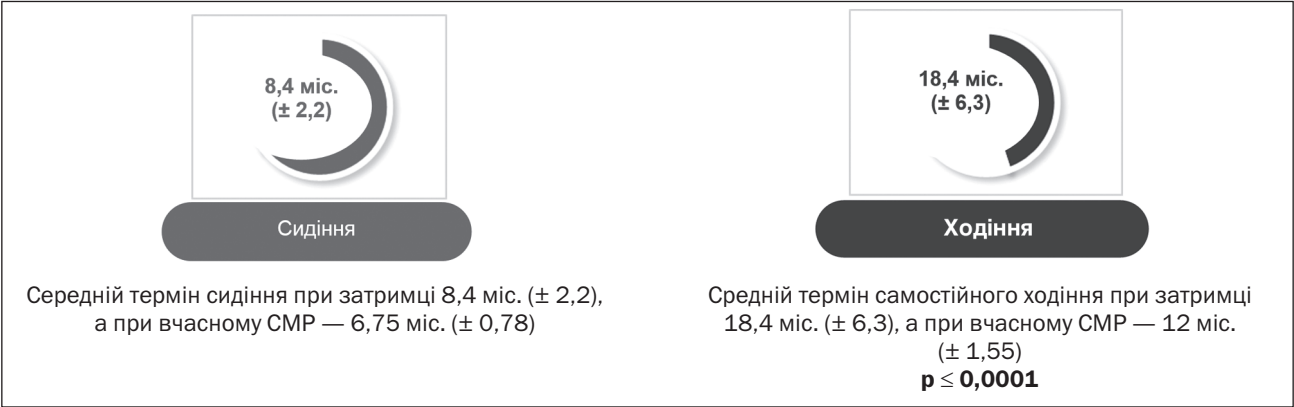


Рисунок 9. Етапи статомоторного розвитку у дітей із ЦВВС

Примітка: * — різниця між групами статистично значима (оцінка за критерієм Крускала — Уолліса).

Таблиця 4. Порівняльні характеристики пацієнтів із статомоторним розвитком згідно з віком та затримкою

Характеристики	СМР згідно з віком	Затримка СМР	p
Пацієнти, n (%)	25 (71)	10 (29)	–
ТМС, n (%)	16 (57 %)	4 (12)	0,195
ТФ, n (%)	9 (43)	6 (17)	
Середній гестаційний вік, тижні	38 (± 1,55)	38 (± 1,32)	0,920
Середня маса при народженні, г	3311 (± 459)	3404 (± 812)	0,453
Середня оцінка за Апгар, бали на 1-й хв	8	7 (± 0,8)	0,265
Середня оцінка за Апгар, бали на 5-й хв	8,5	7 (± 0,7)	0,819
SpO ₂ , %	73,8 (± 15,7)	81,6 (± 15,9)	0,309
Середній вік на момент операції, міс.	3,5	9,8 (± 4,3)	0,942
Середня тривалість штучного кровообігу, хв	134 (± 24,58)	134 (± 34,37)	0,722
Середня тривалість перетискання аорти, хв	85 (± 15,41)	71 (± 17,83)	0,883
Сидіння, міс.	6,75 (± 0,78)	8,4 (± 2,2)	0,002*
Ходіння, міс.	12 (± 1,55)	18,4 (± 6,3)	< 0,0001*

артеріального переключення у дітей з ТМС, але не було виявлено вірогідної різниці у дітей із затримкою СМР.

4. Саме вчасне раннє хірургічне лікування критичної ВВС — ТМС у 1-шу добу життя після народження, розроблений маршрут вагітних, техніки виконання операцій забезпечують у подальшому кращий СМР цієї підгрупи дітей. У дітей з ТФ з урахуванням тривалого періоду гіпоксії до початку хірургічної корекції частіше відмічаються різного ступеня нейропсихічні розлади. Для цієї категорії дітей передбачено розроблення індивідуальної програми реабілітації.

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

Список літератури

1. Huisenga D, la Bastide-van Gemert S, Van Bergen AH et al. Motor development in infants with complex congenital heart disease: A longitudinal study. *Dev Med Child Neurol.* 2023 Jan;65(1):117-125. Epub 2022 Jun 5. DOI: 10.1111/dmcn.15287; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35665492/>

2. Calderon J, Wypij D, Newburger JW., et al. Neurological features in infants with congenital heart disease. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2021 Dec 18; <https://doi.org/10.1111/dmcn.15128>.

3. Лазоришинець В.В., Дітківський І.О., Труба Я.П. та ін. Тенденції хірургічного лікування вроджених вад серця: 10 років досвіду ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України». *Журнал НАМН України.* 2021. Т. 27. № 4. С. 271-278; <https://doi.org/10.37621/JNAMS±±±U-2021-4-6>.

4. Maaik CA Sprong, Barbara CH Huijgen, Linda S de Vries et al. Early Determinants of Adverse Motor Outcomes in Preschool Children with a Critical Congenital Heart Defect. *J Clin Med.* 2022 Sep 16;11(18):5464. doi: 10.3390/jcm11185464.

5. Maaik CA Sprong, Marco van Brussel, Linda S de Vries. Longitudinal Motor-Developmental Outcomes in Infants with a Critical

Congenital Heart Defect. Children (Basel). 2022 Apr 16;9(4):570. doi: 10.3390/children9040570. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35455614/>

6. Марчук М.С. Ексайтотоксичність, анемія, центральна сенситизація та синдром ігнорування у практиці лікаря. *Український медичний часопис.* 08.04.2019. Електронна публікація. <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-140514-eksajtotoksichnist-anemiya-tsentralna-sensitizatsiya-ta-sindrom-ignoruvannya-u-praktitsi-likarya>.

7. Marie-Eve Bolduc, Eliane Dionne, Isabelle Gagnon et al. Motor Impairment in Children with Congenital Heart Defects: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2020 Dec;146(6):e20200083. PMID: 33208496. DOI: 10.1542/peds.2020-0083; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33208496/>

8. Основи соціальної педіатрії. Навчально-методичний посібник: у 2 т. За ред. В.Ю. Мартинюка. К.: ФОП Верес О.І., 2016. 960 с.

9. Мартинюк В.Ю., Руденко Н.М., Федущка Г. Нейропсихічні розлади в дітей з вродженими вадами серця. *Modern pediatrics. Ukraine.* 2023;3(131):74-86. DOI: 10.15574/SP.2023.131.74.

10. Michael W Szymanski, Sheila M Moore, Stacy M Kritzmire, Amandeep Goyal. Transposition of the Great Arteries. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan 15. PMID: 30860704; Bookshelf ID: NBK538434.*

11. Mitteregger E, Dirks T, Theiler M. et al. A family-tailored early motor intervention (EMI-Heart) for infants with complex congenital heart disease: study protocol for a feasibility RCT. *Pilot Feasibility Stud* 8. 2022;263. <https://doi.org/10.1186/s40814-022-01220-y>.

12. Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія», «Протокол надання медичної допомоги хворим з вродженими вадами серця». https://zakononline.com.ua/documents/show/54251___54251.

13. Rahel Kaeslin, Beatrice Latal & Elena Mitteregger. A systematic review of early motor interventions for infants with congenital heart disease and open-heart surgery. *Systematic Reviews.* 2023;12. Article number: 149.

14. Шунько Є.Є., Пясецька Н.М., Руденко Н.М. Особливості становлення та порушення постнатальної гемодинаміки у новонароджених дітей. Критичні вроджені вади серця: клінічні прояви, ран-

ня діагностика та сучасна тактика медичної допомоги: навчальний посібник для лікарів. Артеменко Є.О. [та ін.]; за ред. Пясецької Н.М. [та ін.]. Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика, каф. неонатології, каф. дит. кардіології та кардіохірургії. Київ: Рута, 2017. 76 с.: табл., іл. Бібліогр.: с. 73–76.

15. Solène Fourdain, Marie-Noëlle Simard, Lynn Dagenais et al. Gross Motor Development of Children with Congenital Heart Disease Receiving Early Systematic Surveillance and Individualized Intervention: Brief Report. *Dev Neurorehabil.* 2021 Jan;24(1):56–62. Epub 2020 Jan 12. PMID: 31928274. DOI: 10.1080/17518423.2020.1711541; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31928274/>

16. Стогова О.В., Руденко Н.М., Ханенова В.А. та ін. Клініко-інструментальна оцінка ефективності звужування легеневої артерії при хірургічному лікуванні вродженої коригованої транспозиції магістральних артерій. *Вісник серцево-судинної хірургії.* 2017. № 1. С. 90–93. http://nbuv.gov.ua/UJRN/shnp_2017_1_21.

17. Стогова О.В., Руденко Н.М., Ялинська Т.А., Мотречко О.О. Місце інструментальних методів дослідження у діагностиці анатомічних варіантів вродженої коригованої транспозиції магістральних артерій та у визначенні показань до різних типів хірургічного лікування вади. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2020. № 2(106). С. 43–49; doi: 10.15574/SP.2020.106.43.

18. Свистільник В.О., Школьнік С.Ю. До проблем диференційної діагностики міопатичного синдрому при критичних

станах та можливості медикаментозної терапії у дітей. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2022. № 2(122). С. 72–78; doi 10.15574/SP.2022.122.72.

19. Tanya Tripathi, Tondi M Harrison, Janet M Simsic et al. Screening and Evaluation of Neurodevelopmental Impairments in Infants Under 6 Months of Age with Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol.* 2022 Mar;43(3):489–496. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35190880. DOI: 10.1007/s00246-021-02745-4; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35190880/>

20. Ткаченко О., Видиборець С., Гаврилів І. Ураження нервової системи при залізодфіцитній анемії. 2023.

21. Труба Я.П., Секелік Р.І., Дзюрій І.В., Головенко О.С., Лазоришинець В.В. Застосування помірної гіпотермії при проведенні реконструкції дуги аорти у новонароджених в умовах селективної антеградної церебральної перфузії. *Клінічна хірургія.* 2020. Т. 87. № 9–10. С. 35–39. http://nbuv.gov.ua/UJRN/KIKh_2020_87_9-10_8.

22. Труба Ю.П., Ткаченко Л.М., Секелік Р.І., Дзюрій І.В., Лазоришинець В.В. Оцінка психомоторного розвитку дітей у віддаленому періоді після реконструкції дуги аорти з антеградною церебральною перфузією. *Український журнал клінічної хірургії.* 2021. Т. 88. № 1–2. DOI: 10.26779/2522-1396.2021.1-2.33.

Отримано/Received 03.03.2024

Рецензовано/Revised 13.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.03.2024 ■

Information about authors

Volodymyr Martyniuk, PhD, Honored Doctor of Ukraine, Associate Professor at the Department of Pediatrics, Pediatric Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Director of State Institution "Ukrainian Medical Rehabilitation Center for Children with Organic Disorders of the Nervous System of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ukmedcentr@gmail.com; phone: +380 (44) 201-35-14; <https://orcid.org/0000-0003-3414-4363>

Nadiia Rudenko, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Deputy General Director of scientific work of the cardiology profile, State Institution "Scientific-practical Medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery" of the Ministry of Health of Ukraine, Clinic for Adults, Kyiv, Ukraine; e-mail: nadiya.m.rudenko@gmail.com; phone: +380 (44) 206-52-24; <https://orcid.org/0000-0002-1681-598X>

Olena Stohova, Pediatric Cardiologist, Ultrasound Diagnostician, Senior Research Fellow, Department of coordination of scientific research, proceedings and protection of intellectual property rights, training and advanced training of personnel, State Institution "Scientific-practical Medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery" of the Ministry of Health of Ukraine, Clinic for Children, Kyiv, Ukraine; e-mail: elenacardio71@gmail.com; phone: +380 (44) 238-78-07; <https://orcid.org/0000-0002-6865-6714>

Halyna Fedushka, PhD-student, Department of Pediatrics, Pediatric Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Pediatric Neurologist, Department of Pediatric Neurology, National Specialized Children's Hospital "Ohmatdyt" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: halyna.fedushka@gmail.com; phone: +380 (44) 236-76-95; <https://orcid.org/0000-0003-1194-6160>

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

V.Yu. Martyniuk^{1,3}, N.M. Rudenko^{1,2}, O.V. Stohova², H.M. Fedushka^{1,4}

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²State Institution "Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³State Institution "Ukrainian Medical Rehabilitation Center for Children with Organic Disorders of the Nervous System of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁴National Specialized Children's Hospital "Ohmatdyt" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Stages of motor development in children with cyanotic congenital heart defects after surgical treatment

Abstract. Background. The article deals with the actual problem of pediatric neurology, pediatric cardiology, and pediatric cardiac surgery, in particular, the peculiarities of neurodevelopment in children with congenital heart defects (CHD). The purpose is to conduct a study of stages of stato-motor development (SMD) in patients with cyanotic congenital heart defects after surgical treatment and to determine the influence of pathogenic factors on neurodevelopmental delay. **Materials and methods.** Thirty-five patients with cyanotic CHD underwent examination and surgical treatment at the Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine: 20 children — with

transposition of the great vessels (TGV) and 15 children — with tetralogy of Fallot (TOF). The control group consisted of 35 healthy patients whose motor development corresponded to their age. Gestational age, body weight at birth, Apgar score, saturation, and duration of artificial blood circulation during surgical treatment for CHD were considered. Assessment of motor development was carried out with the help of the following scales: Munich Functional Developmental Diagnosis (G.J. Köhler, H.D. Egelkraut) and section 2 of the Hammersmith Infant Neurological Examination. Data were processed using the software Microsoft Excel version 16.0.12527.21236. **Results.** The gestational age of the studied

group of patients with cyanotic CHD was 38 weeks, body weight — 3,500 g, which corresponded to the control group. Patients of the first subgroup with TGV were diagnosed with lower saturation indicators ($p = 0.0001$), a lower 1-minute Apgar score ($p = 0.028$) and a longer duration of artificial blood circulation — 146.00 ± 29.03 ($p = 0.043$) compared to the second subgroup with TOF. SMD delay was diagnosed in 29 % of cases, namely 12 % with TGV and 17 % with TOF. The average period of sitting with delayed SMD was 8.4 ± 2.2 months ($p = 0.002$), walking — 18.4 ± 6.3 months ($p = 0.0001$). Subsequently, children with TGV continue to develop without a significant delay compared to the TOF subgroup. **Conclusions.** 1. Patients with cyanotic CHD are born at 38 weeks of gestation, with sufficient body weight without a significant difference depending on the type of CHD and compared to the control group of healthy children. The predominance of the male gender is typical in cyanotic CHD. However, children with transposition of the great vessels are characterized by a lower 1-minute Apgar score and lower indicators of saturation at birth compared to those with tetralogy of Fallot. 2. Based on the conducted study, a delay of SMD was found in 29 % of patients with cyanotic CHD, namely

17 % with TOF and 12 % with TGV. The average duration of sitting with delay was 8.4 ± 2.2 months and walking was 18.4 ± 6.3 months. 3. Surgical treatment was carried out according to the detected indications, for transposition of the great vessels on the first day and for tetralogy of Fallot at 8 months of life. No pathogenic influence of the duration of artificial blood circulation and aortic clamping during cardiosurgical treatment on SMD in children was found. An increase in the duration of artificial blood circulation was noted during arterial switch operation in children with TGV, but no significant difference was found in children with SMD delay. 4. Timely early surgical treatment of critical CHD — TGV on the first day after birth, a developed route for pregnant women, techniques of performing operations — ensure a better SMD of this subgroup in the future. In patients with TOF, taking into account the long period of hypoxia before the start of surgical correction, neuropsychiatric disorders of varying degrees are more often noted. The development of an individual rehabilitation program is provided for this category of children.

Keywords: children; brain; congenital heart defects; diagnosis; motor development

Role of interleukin-17 in juvenile idiopathic arthritis

Abstract. Joint diseases is a pressing problem of pediatrics. Juvenile idiopathic arthritis is a common chronic systemic inflammatory disease of the joints in children; its etiological factors remain completely unknown. The disease can affect children of any age and is characterized by a long progressive course, leading to the development of contractures and functional failure, and thereby disability. According to the authors of the article, the content of the interleukin-17 in the blood serum of children with juvenile idiopathic arthritis depends on the duration of the disease, as well as its severity.

Keywords: children; juvenile idiopathic arthritis; cytokines

Introduction

Rheumatic diseases (RD) in children is an important and most socially significant part of the general rheumatological problem (Baranov A.A., 2017). One of the most common and disabling rheumatic diseases is juvenile idiopathic arthritis (JIA) (Aleksieva E.I., 2017).

JIA is a form of systemic destructive-inflammatory disease of connective tissues with an unknown etiology, a complex immunoaggressive pathogenesis, predominantly affecting the musculoskeletal system. The disease is characterized by symmetrical chronic arthritis, systemic damage to internal organs, leading to disability in sick children [1]. The pathology is caused by a dysfunction of the immune system, manifested by severe autoaggression, which leads to the development of abnormal immune reactions.

As is known, in the pathogenesis of JIA, a key role is played by the processes of autoimmunity and autoinflammation associated with genetically determined and induced environmental factors, defects in the activation of the acquired and innate immune response [12, 18, 19, 21]. The basis of the pathogenesis is defects in T and B cell immune reactions, leading to overproduction of pro-inflammatory cytokines and a wide range of organ-specific autoantibodies that induce inflammation and destruction of joints and other body tissues [19].

Active inflammation in children with different variants of JIA is characterized by the involvement of almost all parts of the immune system, activation of the cellular and humoral immunity [3, 4, 13].

The pathogenesis of the disease is as follows: normally the joint is lined with a synovial membrane, which consists of two layers of cells covering the connective tissue and blood vessels — type A cells of bone marrow origin, belonging to the macrophage lineage, and type B cells — tissue cells of mesenchymal origin.

The pathological process in JIA, as a rule, begins in the joint, more precisely in the synovium [3, 4, 8, 12, 15]. In this case, massive infiltration of blood cells of bone marrow origin develops — monocytes and lymphocytes, which mainly infiltrate the synovial membrane itself, and polynuclear leukocytes migrating into the synovial fluid. These immune cells produce cytokines that bind to receptors on the surface of immune and other cell types and regulate the cascade of reactions that result in chronic inflammation [1, 17, 21].

The inflamed synovial membrane is called pannus and is richly vascularized. Pannus initiates local destructive processes leading to damage to cartilage tissue. Cytokines can potentiate or, conversely, suppress inflammation. In affected joints in JIA, pro-inflammatory cytokines predominate over anti-inflammatory ones [13, 16].

Cytokines, being low molecular protein molecules, provide the process of intercellular communications during inflammation, immune response, and intersystem interactions, and participate in the regulation of normal biological processes in the body.

Conventionally, cytokines are divided into several groups, among which pro-inflammatory (interleukins IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, tumor necrosis factor α (TNF- α), inter-

feron γ (IFN- γ), chemokines) and anti-inflammatory ones (IL-4, IL-10, IL-13, growth factor) are distinguished [7].

Overproduction of pro-inflammatory cytokines underlies damage to the synovial membrane of the joint, cartilage, as well as the development of systemic manifestations of the disease. Among the large number of pro-inflammatory cytokines, TNF- α , IL-6, IL-1 γ occupy a central place in the development of rheumatoid synovitis [7, 19].

Despite a lot of work and research, the causes and distinctive features of the immune response in JIA of various subtypes remain unsolved and this process remains to be fully elucidated.

In the pathogenesis of the disease, the leading place belongs to the activation of CD4+ T lymphocytes of the Th1 type with the subsequent synthesis of pro-inflammatory cytokines — IL-1, IFN- γ , TNF- α and others (Vorontsov I.M., 2013).

A key pro-inflammatory cytokine leading to the development of both chronic inflammation and cartilage destruction and bone loss is tumor necrosis factor. TNF- α , one of the three forms of TNF, is produced primarily by macrophages and T lymphocytes. This is an “early” cytokine that appears at the onset of the inflammatory reaction [18, 21]. It can both directly induce an inflammatory response and induce (regulate) the expression of other pro-inflammatory cytokines, including IL-1, IL-6, IL-8, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor [3, 13, 16]. In addition, TNF- α can induce the expression of adhesion molecules — intercellular adhesion molecules and E-selectin, which lead to further infiltration of the synovial membrane by immune cells. It can enhance the production of metalloproteinases (especially stromelysin and collagenases), which exacerbate the destruction of cartilage and other tissues. The action of TNF- α and other cytokines likely underlies many manifestations of rheumatoid synovitis: issue inflammation, cartilage and bone damage, and systemic manifestations of JIA [3, 16]. From a morphological point of view, a marker of JIA, as well as rheumatoid arthritis in adults, is cartilage erosion [4]. The quantity and quality of erosion correspond to the severity of the process. Impaired blood supply, the growth of pannus, and the erosive process of cartilage lead to a narrowing of the joint space, bringing together damaged articular surfaces, and ultimately to ankylosis [3, 21]. At the same time, deformities and subluxations in the joints develop, the range of movements decreases, and the gait of sick children is impaired [4, 21].

Thus, an important role in the pathogenesis of JIA is played by the interaction of T cell receptors with HLA peptides and the imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines [3, 8, 13, 16, 21].

The key cytokine in the immunopathogenesis of sJA is IL-6 [7]. Its overproduction is associated with extra-articular manifestations of the disease such as fever, hypochromic anemia, and thrombocytosis. IL-6 stimulates the production of acute-phase proteins (C-reactive protein, fibrinogen, amyloid A) by hepatocytes and the secretion of hepcidin, which reduces iron absorption and inhibits its release from macrophages, leading to iron deficiency and the development of anemia [21].

Manifestations of systemic action of IL-6 such as fever and morning stiffness are associated with the daily rhythm of

secretion of this cytokine. IL-6 stimulates the differentiation of osteoclasts, activates them, and enhances bone resorption and, as a result, contributes to the development of generalized osteoporosis and erosive changes in the joints [5, 7].

The state of the cytokine network in various types of JIA has not been fully studied. Some authors indicate a maximum increase in IL-6 and IL-1 in sJA compared to other types of JIA. A significant increase in serum TNF- α was found in patients with polyarticular JIA [21]. TNF- α plays a significant role in the chronicity of the process [5]. The TNF- α content is significantly higher in patients with high RF values [19]. A high level of TNF- α was also detected in sJA. TNF- α occupies an important place in the pathogenesis of joint damage in all forms of JIA, but is not directly related to the systemic manifestations of the disease. Some authors [21] indicate that the concentration of TNF- α in the blood depends more on the activity than on the form of the disease.

There is also a point of view according to which a significant increase in TNF- α levels is associated with such a severe complication of sJA as macrophage activation syndrome, which is confirmed by the successful use of monoclonal antibodies to TNF- α in the treatment of this condition. However, the development of macrophage activation syndrome has been described as a complication of anti-TNF therapy [17].

Antigen-specific T cells likely play a central role in the pathogenesis of JIA. T cell infiltrates consist predominantly of CD4+ T lymphocytes and memory T cells. CD4+ lymphocytes stimulate B cells, monocytes, macrophages and fibroblasts to produce immunoglobulins and pro-inflammatory cytokines (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-21, IFN- γ) [6].

In 2003, a new type of T helper cell was discovered, Th17, which produces interleukin-17A. Differentiation of Th17A occurs independently of Th1, Th2. Interleukin-17A exhibits pronounced pro-inflammatory activity *in vitro* and *in vivo* and is capable of inducing the synthesis of various inflammatory mediators, including TNF- α , IL-1, IL-6, thereby promoting the development of autoimmune pathological reactions (Bettelli E., Carrier Y., 2017), including inflammation in rheumatoid arthritis (Fossiez F. et al., 2016).

IL-17 is a pro-inflammatory cytokine that plays a key role in the immune response and inflammation. There is an association between IL-17 and juvenile arthritis, especially JIA syndrome, which includes various subtypes of the disease.

Here are some points that explain the connection between IL-17 and juvenile arthritis:

— role of IL-17 in the inflammation. IL-17 is produced by activated T lymphocytes, especially Th17 cells. This cytokine stimulates inflammatory processes in tissues and plays an important role in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases such as arthritis;

— presence of Th17 in joints. Studies show that Th17 cells and high levels of IL-17 are found in the joint tissues of patients with juvenile arthritis. This confirms the active participation of Th17 and IL-17 in the inflammatory process that affects the joints;

— association with JIA subtypes. Different subtypes of juvenile idiopathic arthritis may have different levels of

IL-17 activation. For example, enthesitis-related arthritis is often associated with elevated levels of IL-17;

— IL-17-targeted therapies. Due to the important role of IL-17 in the pathogenesis of arthritis, drugs have been developed aimed at inhibiting this cytokine. Drugs such as IL-17 inhibitors are used to treat some forms of arthritis, including juvenile arthritis.

Th17 are important participants in fibrogenesis, which is typical for the development of pulmonary, myocardial, and liver fibrosis. Thus, IL-17 indirectly induces fibrosis by enhancing the inflammatory response and activating fibroblasts. The inflammatory cytokines IL-1 β and IL-23 play an important role in the initiation of the profibrogenic Th17 response [21].

Thus, the connection between IL-17 and juvenile arthritis is that elevated levels of IL-17 promote inflammation in the joints, which can ultimately lead to symptoms and joint damage in children and adolescents suffering from this disease. Treatments aimed at blocking IL-17 represent an approach to manage inflammation and reduce symptoms of juvenile arthritis.

In most patients with JIA, TNF- α and IL-1 are detected in the synovial fluid or tissue. These pro-inflammatory cytokines are produced by activated monocytes, macrophages, and synovial fibroblasts. It is believed that TNF- α and IL-1 are of great importance in the destruction of cartilage.

IL-17 is produced by Th17 cells and induces a massive tissue response due to the wide distribution of receptors for this cytokine. IL-17 is present in significant quantities in the inflamed synovium and in small quantities in the peripheral blood of patients with JIA.

K. Nistala et al. (2008) found high levels of Th17 and IL-17A in the joints of children with JIA [7]. IL-17 is believed to play a key role in autoimmune inflammation [8]. IL-17 stimulates synoviocytes and macrophages that produce pro-inflammatory molecules such as TNF- α and IL-1 and synergizes with these cytokines to increase IL-6 and IL-8. In addition, IL-17 directly contributes to co-destruction by regulating matrix metalloproteinases and stimulates osteoclastogenesis through activation of the receptor inducing nuclear factor- κ B (RANKL).

In children with RD, a significant role is played not by the absolute amount of production of certain cytokines, but by the imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines, which can arise under the influence of a damaging factor such as a viral infection. In most children, after eliminating the effect of the damaging factor, the normal ratio of cytokines is restored, but in children with a genetic predisposition, the imbalance remains, which leads to the development of RD [16]. The level of pro-inflammatory cytokines correlates with the activity of inflammation and reflects the severity of the disease, and also determines further prognosis [5].

Thus, the development of chronic inflammation in RD is mediated by various disorders in the immune system; the activity of inflammation correlates with changes in the synthesis of a wide range of immune mediators. According to modern concepts, the pathogenesis of immunoinflammatory RDs is based on a combination of genetically determined (HLA system, polymorphism of cytokine genes) and ac-

quired defects (imbalance) immunoregulatory mechanisms that limit the pathological activation of the immune system in response to potentially pathogenic environmental factors such as infections, microbiota disturbances, hypothermia, insolation [18].

The leading risk factors for decreased life expectancy in JIA are diseases of the cardiovascular system, damage to the urinary, gastrointestinal tract, infections and lymphoma [3]. Kidney pathology occurs in JIA with a high frequency — from 57 to 73 % according to various authors [8, 9]. In many patients with JIA, kidney damage determines the prognosis and outcome of the disease, including death [4, 6].

A distinction is made between kidney damage, which is directly related to the disease itself, and iatrogenic damage, which is associated with the effects of drug therapy. Pharmacotherapy of JIA remains one of the most difficult problems of modern clinical medicine (Kuzmina N.I., 2020). A wide range of antirheumatic drugs are used for treatment (glucocorticoids, gold preparations, sulfasalazine, leflunomide, methotrexate, cyclosporine), and the effectiveness of combination therapy has been shown (Lyskin A.G., 2014). And often, treatment for juvenile idiopathic arthritis accelerates or provokes kidney damage. Glucocorticoids and cytostatics reduce the function of kidneys, which leads to their diseases [5].

Most drugs used to treat JIA can cause kidney damage. This is due to their direct nephrotoxic effect or the body's immune response mechanisms [7]. To assess the severity of renal damage in autoimmune diseases, it is recommended to use the chronicity index as an additional indicator. If the indicator is high, the kidney changes are irreversible, immunosuppressive therapy is ineffective, and this, in turn, is considered a poor prognostic sign. Changes in the kidneys are usually diffuse in nature, resulting in chronic renal failure and renal amyloidosis [2]. All this dictates the need to optimize early diagnosis, prognosis, correction, and prevention of urinary complications in juvenile idiopathic arthritis.

According to various authors, renal pathology occurs in 20–75 % of patients with this disease. In terms of the frequency of kidney damage, JIA ranks third among rheumatic diseases, second only to SLE and WS [6].

A promising direction is the use of drugs obtained by genetic engineering and having a selective effect on the components of the pathological autoimmune reaction (Nasonov E.L., 2015; Alekseeva E.I., 2018). However, the dynamics of changes in the immunological parameters, including cytokine status, during JIA therapy have not been sufficiently studied, which will allow a more accurate assessment of treatment effectiveness.

In this regard, the problem of increasing the efficiency of correction for JIA remains extremely relevant from the point of view of both scientific and practical pediatrics.

Thus, given the interest of the components of the immune system, it is relevant to study the role of interleukin-17A in JIA to clarify its role in the pathogenesis of the disease for determining additional diagnostic criteria and evaluating the effectiveness of treatment.

The purpose of the study is to determine the role of interleukin-17A in the early diagnosis of juvenile idiopathic arthritis.

Materials and methods

Thirty-eight children with juvenile idiopathic arthritis, who made up the main group, were examined. The control group consisted of 30 practically healthy children of the same age who underwent clinical observation at the Family clinic 35 of the Chilanzar district (Tashkent).

All subjects underwent in-depth clinical-immunological and laboratory-instrumental examination. The studies were conducted at the cardiorheumatology department of the Tashkent Medical Academy multidisciplinary clinic. Immunological studies of interleukin-17A content were carried out at the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

Of the 38 patients, there were 20 (52.6 %) girls and 18 (47.4 %) boys aged 3 to 17 years (average of 10 years). The duration of the disease ranged from 3 months to 8 years.

More than 50 % were children with a disease duration of up to 1 year; the disease lasted for more than 5 years in 2 cases. The time frame for diagnosis ranged from 4 months to 3 years. The diagnosis was established using the classification of juvenile idiopathic arthritis according to the second version of ILAR and ICD-10.

Despite the sufficient clarity of the criteria for early diagnosis of JIA, it took more than a year to diagnose the disease in more than a third of cases, and only in 13 (34.2 %) patients the diagnosis was made in a timely manner. Considering the aggressiveness of JIA course, the timing of diagnosis is of great importance, because timely initiation of treatment leads to a further favorable prognosis of the disease.

Results and discussion

We analyzed the occurrence of diagnostic clinical criteria for JIA (Table 1). Most of the examined patients (29 (76.3 %)) were characterized by arthritis lasting 3 months

or more, morning stiffness, arthritis of the second joint that appeared after 3 months and later, symmetrical damage to small joints, effusion into the joint cavity. Pain, swelling, deformation and limitation of movement, increased local skin temperature were noted in the affected joint. Large and medium-sized joints (knee, ankle, wrist, elbow, and hip) were most often affected — in 26 (68.4 %) cases. In 7 (18.4 %) patients, there was damage to the cervical spine, 5 (13.2 %) had bilateral sacroiliitis, in 1 (2.6 %) case, the disease was accompanied by Raynaud’s syndrome and 1 (2.6 %) patient had an accompanying genetic disease, mucopolysaccharidosis (Hunter syndrome).

In 11 (28.9 %) patients, there was a persistent oligoarthritis, characterized by the fact that up to 4 joints were affected during the entire period of the disease. Progressive oligoarthritis occurred in 27 (71 %) cases and was characterized by an increase in the number of affected joints after 6 months of illness.

Some features of the articular syndrome have been found depending on the form of the disease, the nature of JIA course, the gender and age of the patients. Thus, the articular form of the disease with a subacute onset was accompanied by the development of arthritis with predominant damage to the knee and ankle joints (68 and 28 %, respectively). Subsequently, the wrist and elbow joints were most often added. At the same time, the process progressed moderately, and productive changes prevailed. X-ray examination revealed predominantly Steinbrocker grade II. With the acute onset of this variant of the disease, the wrist, metacarpophalangeal and interphalangeal joints of the hand were most often involved in the process.

A study of the characteristics of joint syndrome depending on gender showed that in boys, the exudative component is less pronounced (7 (18.4 %)), dystrophic changes predominate (11 (28.9 %)) in the joints of the lower extremities (hip, knee, ankle, foot), idiopathic factor in blood se-

Table 1. Clinical forms of JIA

Indicator	Number of patients	%
Arthritis lasting 3 months and more	29	76.3
Damage to the large and medium-sized joints	26	68.4
Damage to the cervical spine	7	18.4
Bilateral sacroiliitis	5	13.2
Raynaud’s syndrome	1	2.6
Mucopolysaccharidosis	1	2.6
Persistent oligoarthritis	11	28.9
Progressive oligoarthritis	27	71
Exudative component	7	18.4
Dystrophic changes	11	28.9
Articular-visceral form	10	26.3
Kidney damage	28	73.7
Heart damage	2	5.2
Lung damage	1	2.6
Combined lesions of internal organs	4	10.5

Table 2. The content of IL-17A in the blood in children with JIA depending on its form

Cytokine, pg/ml	Oligoarthritic form	Polyarthritic form
IL-17A	87.60 ± 2.51*	114.5 ± 10.2*

Note: * — values are reliable compared to healthy children (P < 0.05–0.001).

rum is detected extremely rarely. In girls, at the initial stages of the disease, exudation predominated in the joints of the upper extremities — wrist, elbow, small joints of the hand (17 (44.7 %)).

The articular-visceral form was observed in 10 (26.3 %) patients we examined and was clinically characterized by a high temperature reaction, which was intermittent and did not decrease with antibiotic treatment.

In 28 (73.7 %) cases, the disease occurred with kidney damage, in 5.2 % with heart damage, in 2.6 % with lung damage, and in 10.5 % of cases, there were combined lesions of internal organs. In systemic forms, the articular syndrome also had distinctive features. Thus, in one patient with an allergic-septic variant, the disease began with persistent arthralgia in large (knee, hip) and medium-sized (ankle, wrist, and elbow) joints without visible changes in them.

According to several authors, pro-inflammatory cytokines are currently considered as a mediator in the formation of the pathophysiological stage of autoimmune reactions in JIA.

Analyzing the content of pro-inflammatory cytokine (Table 2), a statistically significant increase was revealed in patients with JIA in all variants of the disease. The highest levels of IL-17A were observed in the polyarthritic form of JIA with a large number of affected joints.

This is apparently due to the fact that in patients with the polyarticular variant of the disease, the maximum activity of the inflammatory process is observed.

Conclusions

1. Based on the study, the duration of JIA in children ranges from 3 months to 8 years; large and medium-sized joints are most often affected — knees, ankles, wrists, elbows, hips. A persistent course was observed in 28.9 % of cases, and a progressive course in 71 %.

2. Peculiarities of the joint syndrome depending on gender showed that in boys, the exudative component is less pronounced (18.4 %), dystrophic changes (28.9 %) in the joints of the lower extremities predominate. In girls, exudation in the joints of the upper extremities predominated — 44.7 %. X-ray examination revealed mostly Steinbrocker grade II.

3. In children with JIA, there is an increase in the level of pro-inflammatory cytokine IL-17A by 5–10 times, depending on the articular or systemic variants of the disease.

4. An increase in IL-17A in the blood serum by more than 2 times can be used for early diagnosis of different forms of JIA.

References

1. Alekseeva EI, Litvitsky PF. Juvenile idiopathic arthritis: etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnostic and treatment algorithms. Moscow: VEDI; 2017. 308 p.

2. Voronina MS, Shilkina NP, Vinogradov AA. The role of laboratory research methods in the diagnosis and treatment of idiopathic arthritis. *Therapist*. 2019;1:34-38.

3. Emelyanchik EYu, Salmina AB. Clinical dynamics of juvenile idiopathic arthritis. *Attending Physician*. 2021;3:71-74.

4. Ignatovich TV, Zafranskaya MM. The immunopathogenesis of fibrosis. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2019;1:6-17.

5. Karimdzhanoz IF, Iskanova KH, Israilova NA, Dinmukhamadiyeva DR, Madadaminova MSh. Juvenile Idiopathic Arthritis: Etiopathogenesis, Therapy and Outcomes. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. 2022;13(8):498-506.

6. Karimdzhanoz IA, Dinmukhamadiyeva DR, Iskanova GH, Yusupova GA, Mallaev ShSh, Madaminova MSh. Juvenile idiopathic arthritis and osteochondrosis of the lumbosacral joint. *Clinical case. Eurasian Bulletin of Pediatrics*. 2022;3(14):26-30.

7. Karstila K, Korpela M, Sihvonen S, Mustonen J. Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. *Clin Rheumatol*. 2019;26(12):2089-2095.

8. Kuzmina NI, Shokh BP, Nikishina IP. Modern view of systemic glucocorticosteroid therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2020;2:56-62.

9. Makarova TP, et al. Kidney damage in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrician*. 2016;7(2):206.

10. Matvienko EV, et al. Clinical and immunological features of the course of juvenile idiopathic arthritis in children and adolescents. *Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2018;1(65):118-121.

11. Petty RE, Laxer RM, Wedderburn LR. Chapter 15. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Textbook of Pediatric Rheumatology (Seventh Edition)*. WB Saunders; 2016. 188-204.e6. doi: 10.1016/B978-0-323-24145-8.00015-6.

12. Krumrey-Langkammerer M, Häfner R. Evaluation of the ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2001 Nov;28(11):2544-7.

13. Hsu JJ, Lee TC, Sandborg CI. Chapter 107. Clinical Features and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology (Tenth Edition)*. Elsevier; 2017. 1826-1843.e6. doi: 10.1016/B978-0-323-31696-5.00107-8.

14. Alekseeva EI. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Issues of Modern Pediatrics*. 2015;14(1):78-94. doi: 10.15690/vsp.v14i1.1266.

15. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021 Aug 23;19(1):135. doi: 10.1186/s12969-021-00629-8.

16. Wedderburn LR, Bending D, Nistala K. Chapter 106. Etiology and Pathogenesis of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology (Tenth Edition)*. Elsevier; 2017. 1816-1825. doi: 10.1016/B978-0-323-31696-5.00106-6.

17. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, et al.; Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, *Pediatric Rheumatology International Trials Orga-*

nization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2):190-197. doi: 10.3899/jrheum.180168.

18. De Benedetti F, Schneider R. Chapter 16. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Textbook of Pediatric Rheumatology (Seventh Edition)*. WB Saunders; 2016. 205-216.e6. doi: 10.1016/B978-0-323-24145-8.00016-8.

19. Rosenberg AM, Oen KG. Chapter 17. Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Textbook of Pediatric Rheumatology (Seventh Edition)*. WB Saunders; 2016. 217-228.e6. doi: 10.1016/B978-0-323-24145-8.00017-X.

20. Nigrovic PA, Sundel RP. Chapter 20. Juvenile Psoriatic Arthritis. *Textbook of Pediatric Rheumatology (Seventh Edition)*. WB Saunders; 2016. 256-267.e5. doi: 10.1016/B978-0-323-24145-8.00020-X.

21. Tse SML, Petty RE. Chapter 19. Enthesitis Related Arthritis. *Textbook of Pediatric Rheumatology (Seventh Edition)*. WB Saunders; 2016. 238-255.e6. doi: 10.1016/B978-0-323-24145-8.00019-3.

Received 07.03.2024

Revised 17.03.2024

Accepted 28.03.2024 ■

Information about authors

Ilhamdzhon A. Karimdzhanov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Children Diseases in Family Medicine, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan; e-mail: Ilkhamdjan.Karimdzhanov@tma.uz; phone: +998(90)3515346; <https://orcid.org/0000-0002-9356-4870>

Malika Sh. Madaminova, MD, Assistant, Department of Children Diseases in Family Medicine, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan; e-mail: Ilkhamdjan.Karimdzhanov@tma.uz; phone: +998(91)4261501; <https://orcid.org/0009-0002-5969-082X>

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.

Каримджанов І.А., Мадамінова М.Ш.

Ташкентська медична академія, м. Ташкент, Узбекистан

Роль інтерлейкіну-17 при ювенільному ідіопатичному артриті

Резюме. Захворювання суглобів є актуальною проблемою педіатрії. Ювенільний ідіопатичний артрит є поширеним хронічним системним запальним захворюванням суглобів у дітей; його етіологічні фактори залишаються невідомими. Захворювання може вражати дітей будь-якого віку і характеризується тривалим прогресуючим перебігом, що призводить до розви-

тку контрактур і функціональної недостатності, а згодом і до інвалідності. На думку авторів статті, рівень інтерлейкіну-17 у сироватці крові дітей із ювенільним ідіопатичним артритом залежить від тривалості захворювання, а також його тяжкості.

Ключові слова: діти; ювенільний ідіопатичний артрит; цитокіни

Intellectual functionality of speech in children of older preschool age with logopathology

Abstract. Background. The purpose of this study is to identify the current state of intellectual functioning, which affects the speech readiness to study at school, of older preschool children with logopathology. The study included 607 older preschool children (5–6 years old), 250 with normotypical psychophysical development and 357 with speech disorders (dyslalia, stuttering, rhinolalia, dysarthria). **Materials and methods.** To evaluate the intellectual functioning of older preschool children with logopathology, methods were developed aimed at studying visual-motor coordination, auditory-verbal memory, verbal-spatial representation, verbal-logical thinking, verbal attention. **Results.** The results of the experimental study give a clear idea that there are significant differences in the formation of intellectual functionality between children with logopathology and those with normotypical psychophysical development. Older preschool children with speech disorders had low ability to copy graphic images, violations of independent control and planning their own activities, problems with the consistent reproduction of words, the volume of memorization, the strength of retention of stimuli, the speed and accuracy of reproduction of speech information, the difficulties understanding spatial relations in the addressed and own speech; verbal and logical skills are formed heterogeneously. Some preschoolers with logopathology can classify objects by features, generalize them, understand the figurative meaning of words and the content of texts. Others experience certain difficulties and make many mistakes; their verbal attention is not sufficiently developed, which prevents children from perceiving educational material. **Conclusions.** Accordingly, low indicators of visual-motor coordination, auditory-verbal memory, verbal-spatial representation, verbal-logical thinking, verbal attention in older preschool children with speech disorders indicate insufficiently formed intellectual functionality. This will affect their speaking readiness and learning the curriculum at school.

Keywords: intellectual functionality; speech disorder; older preschool children; visual-motor coordination; auditory-verbal memory; verbal-spatial representation; verbal-logical thinking; verbal attention

Introduction

The intellectual functionality of speech readiness provides the basic content of numerous models of the generation and development of speech [1–3]. According to the results of physiological [4–6] and psycholinguistic [7] studies, the speech programming subsystem has a general functional algorithm of action: motive, formation of an idea (speech intention), semantic structuring (syntaxization) of an idea, semantic syntax, surface syntax (transformation of an utterance into a grammatical structure), phonological and motor programming of an utterance. Its coordinated mechanism contributes to the generation of speech. A formulated idea (thought, speech intention) is a process of internal

speech. Its structure is not clear enough and formless. The main purpose of the idea is to perform a speech act in the form of dialogic or monologic speech. The stage of transformation is the semantic structuring of a thought or its encoding into an internal word. Next, thought is mediated in the meanings of external words, that is, lexical-semantic organization, grammatical construction (information processing) takes place. The process of speaking is carried out as a result of phonological and motor programming or phonation, acoustic and articulatory action. According to studies, the success of speech implementation depends on the state of cognitive operational support, namely intellectual functionality: operative, declarative (base of verbal-semantic in-

formation — knowledge about the surrounding world, own experience) and procedural (knowledge about the method of performing actions) memory, properties of attention, thinking operations [4, 7–10].

A damaged interrelationship of intellectual functionality leads to difficulties in perceiving, imagining, comprehending, and reproducing speech information. Underdevelopment or damage to subsystems of planning and regulation of the fictitious language and speech system significantly disrupts the child's cognitive activity [11–14]. In children with speech disorders against the background of the relative preservation of the semiotic component, there are deviations in the intellectual and regulatory components, which does not guarantee a sufficient level of formation of speech readiness [15, 16].

From a neurophysiological and psycholinguistic point of view, speech is a component of higher mental functions, carries out voluntary mediation of mental processes, unites and organizes them [4, 7, 17]. In particular, sensory perception of the surrounding world creates objective images in the child's mind. Given that language is a tool for communication, the word acts as the initial image of a representation. It is transformed into a concept, combined into semantic groups, and assimilated in the process of concentration and memorization (Fig. 1).

Accordingly, in children of older preschool age, the cognitive component of speech readiness involves the development of visual-motor coordination, auditory-speech memory, verbal-spatial representation, and verbal-logical thinking. In particular, visual-motor coordination ensures the coordinated activity of movements that are performed under the control of the visual analyser [18–21]. With the help of vision, the child gets to know the surrounding informational and subject world, exercises control over his actions, improves skills and abilities during subject activities. Visual-motor coordination includes the development of visual perception, fine motor skills and visual-spatial orientation. The formation of these components determines the child's readiness for school.

Auditory-verbal memory is responsible for perception (with the help of an auditory analyser), storage (encoding process, memorization of information) and reproduction (transmission of encoded information through the speech central and peripheral departments) of verbal information. This type of memory develops after the formation of motor, emotional and image memory. Auditory-verbal memory maintains

a close relationship with the functions of the dominant left hemisphere, where Broca's and Wernicke's areas are located, which are associated with the functioning of the second signalling system [17]. This type of memory is essential during the perception and assimilation of verbalized knowledge, performs active mental processing of informative materials [5, 8–10]. Individual features of auditory-verbal memory include volume (amount of memorized information), speed (memorization time), accuracy (relevance of the reproduced material), strength (duration of storage of learned information), reproduction (speed of recalling the necessary information). All components of auditory-verbal memory are important for children's educational activities in educational institutions.

Verbal-spatial representation provides an understanding of spatial representations and concepts that surround the subject of research (impressive speech), ability to use prepositions and spatial speech constructions during communication (expressive speech). Spatial orientation is formed simultaneously with general motor activity, auditory, visual, and kinesthetic analyser system. The process of awareness of spatial relationships, their verbal meaning is attributed to a complex mechanism of thought-speech activity. This type of thinking is a kind of mental action and is oriented towards the performance of practical-spatial tasks according to existing images and imagery (perception of time, location, estimation of the distance to an object, the position of one's own body, etc.) [16]. One thing is certain: during manipulative actions with objects, the child begins to realize their position in space: on the top shelf, under the chair, next to the cup, to the left of the toy, to the right of the doll, between the books, etc. The formation of spatial thinking in a preschooler ensures adequate orientation in social and everyday conditions, the ability to operate with imagery during play and educational activities [2].

Verbal-logical thinking organizes a thought-speech process during which information about the established connections and relations between cognitive objects is transformed into internal speech, undergoes sign-speech coding, is grammatically constructed, and implemented in the form of concepts, statements, and conclusions. In the scientific works [22], it is noted that mental activity in children is formed in stages. First of all, there is an analytical perception of surrounding objects. Subsequently, thinking actions are accompanied by speech without relying on the subject component. The next stage is solving thinking tasks mentally — using internal speech. And the final point is automation, generalization of mental operational actions, their implementation in practical, game, educational activities.

Verbal attention provides conscious perception and concentration on speech information. According to the generally accepted concept [3, 22, 23], attention is a special form of mental activity, provides conditions for the functioning of cognitive processes, it is characterized by the orientation and concentration of the individual's consciousness on significant subjects, objects, or experiences. Attention does not have its own content, but is

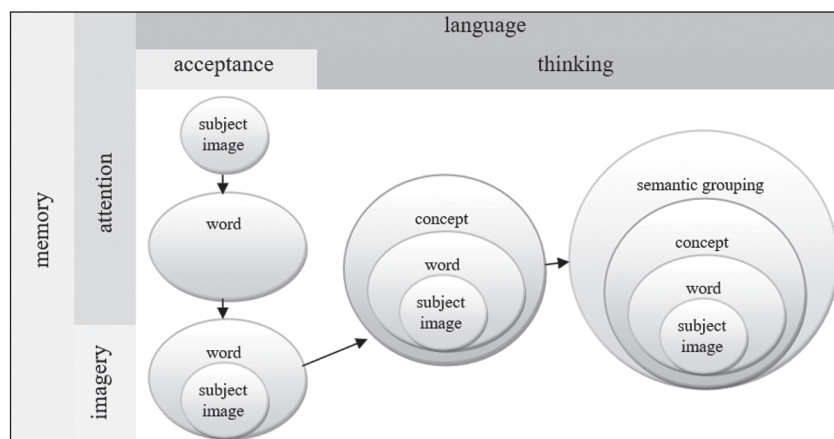


Figure 1. Word transformation

determined by specific properties: distribution, volume, stability, selectivity, switching, concentration. The formation of verbal attention in older preschool children ensures the ability to focus on speech material: listen to instructions, understand messages, perform actions as instructed, and not react to extraneous stimuli when performing tasks.

Underdevelopment of the cognitive component leads to disorientation, maladaptation, social stigmatization, as well as persistent difficulties in learning the school curriculum. As a result, the problem of integrating children with logopathology into the educational environment of an educational institution arises.

The purpose of this study is to identify the current state of intellectual functioning, which affects the speech readiness to study at school, 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 impact of intellectual functionality on the speech readiness of older preschool children to study at school; outline the types of methods for comprehensive diagnosis of intellectual functionality of speech readiness; to reveal the state of formation of intellectual functionality of older preschool children with normotypical psychophysical development and speech pathology.

Materials and methods

Design. To study the intellectual functionality of speech readiness in older preschool children with logopathology, we focus on the state of development of their visual-motor coordination, auditory-verbal memory, verbal-spatial representation, verbal-logical thinking, and verbal attention. 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), 250 with normotypical psychophysical development and 357 with logopathology (dyslalia (n = 212), stuttering (n = 40), rhinolalia (n = 28), dysarthria (n = 77)).

Instruments. The state of formation of intellectual functionality is investigated using methods aimed at studying in older preschool children with logopathology and normotypical development: visual-motor coordination [18] during redrawing of four images; auditory-verbal memory [24] during the tasks “Remember the words” (consistency, volume, strength), “Find numbers by ear” (speed), “Recreate the story” (accuracy); verbal-spatial representation [16] during the tasks “Understanding spatial prepositions in speech”,

“Understanding spatial concepts” (impressive speech), “Using spatial prepositions in one’s own speech” (expressive speech); verbal-logical thinking [25] during the tasks “Find an extra word”, “Name in one word” (classification of words according to typical features of objects), “Understanding the figurative meaning of words”, “Understanding the meaning of the story” (ability to analyse and draw conclusions); verbal attention [3] — assessment of concentration, stability, distribution, volume, switching, selectivity of speech signals during activities. Tasks for studying the sequence, volume, strength of auditory memory are evaluated by the number of reproductions of given words. All the rest are evaluated according to a three-point system: 3 points — correct execution; 2 — from one to two errors; 1 — from three to four errors; 0 — more than five errors. The total number of points that a child can receive is presented in Table 1.

Experimental research includes variational-statistical (quantitative) and qualitative analysis of study materials [26], 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 statistical analysis provides grounds for identifying the levels of development of the phenomenon under study, namely low, medium, and high. Qualitative analysis considers a holistic approach focused on the inductive description of the studied unit. Variational-statistical and qualitative analyses 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 parametric t test.

Results

The study of *visual-motor coordination* found a high level of copying in 54.4 % (n = 136) preschoolers with normotypical development and 34.7 % (n = 124) with logopathology. The results of this group of children indicated a high level of self-control and planning of their own activi-

Table 1. Methods for studying intellectual functionality

Content of the intellectual component	Methods	Evaluation criteria	Points
Visual-motor coordination	Bender	Redrawing images	12
Auditory-verbal memory	Korobko	Consistency, volume, strength, speed, accuracy	26
Verbal-spatial representation	Konoplyasta	Impressive speech, expressive speech	9
Verbal-logical thinking	Dedov	Classification by characteristics, analysis, and conclusions	12
Verbal attention	Bielova	Concentration, stability, distribution, volume, switching, selectivity	6
Total score			65

ties. Their images were similar to the sample: the overall size of the image and its details, required tilt, position in space (relative to other images) were taken into account; the lines of the drawings are clear; the number of structural details is preserved; task is completed independently. The average level was more frequent in preschoolers with logopathology (40.3 %; $n = 144$) than with normotypical development (34.4 %; $n = 86$). All drawings are visually similar to the sample, but their position in space and sizes did not match, the children needed stimulating help from an adult. A low level was observed in 25 % preschoolers with speech disorder ($n = 89$) and only in 11.2 % ($n = 28$) with normotypical psychophysical development. The depicted drawings did not correspond to the given sample, which indicated insufficiently formed graphic skills.

The research indicators show differences in the development of visual-motor coordination between the two groups of children. Preschoolers with logopathology have a lower ability to copy graphic images than their peers with normotypical development, the independence of control and planning of their own activities is impaired. The main indicators are as follows: non-sequential image of figures on the sheet; the task caused fatigue and reduced the quality of copying; distortion of drawings: incorrect reproduction of dimensions (as a rule, their increase), mutual location, change in the number of elements, size, shape, inconsistency in spatial location. The most errors are observed in children with dysarthria (46.8 %; $n = 36$) in whom operational actions of the fingers suffer, namely holding a pencil. Preschoolers cannot adjust the pressure of the pencil, draw sloppily, do not adhere to the outline of the image, etc.

The study of *auditory-verbal memory* involved investigating the abilities of older preschool children with logopathology to remember speech stimuli and reproduce them correctly. High indicators were observed in 51.2 % ($n = 128$) of children with normotypical psychophysical development and 32.5 % ($n = 116$) with logopathology. Preschoolers performed all tasks independently, played most words with orientation to visual stimuli (volume); clearly, consistently reproduced the stimuli proposed for memorization (accuracy); kept information in memory for a long time (durability); carried out alternate presentation of the material (sequence); performed tasks quickly (speed). The average level was more frequent in preschoolers with logopathology (41.5 %; $n = 148$) than in children with normotypical development (38.4 %; $n = 96$). This group often had problems reproducing material presented verbally without visual reinforcement (volume); replacing words with others that have a similar meaning (accuracy); after a break, all words are reproduced (strength); order is not maintained, grouping of numbers on one's own choice occurs (sequence); more time is needed to recall the material (speed); children required a stimulating help of the teacher. A low level was found in 26.1 % children with logopathology ($n = 93$) and only in 10.4 % ($n = 26$) with normotypical psychophysical development. Children memorized a few words (volume); stimuli were not correctly reproduced by them (accuracy); the material was not remembered (strength); the sequence is broken; stimuli for a certain experimental time are not reproduced (speed); the need for constant help from an adult is needed.

The state of formation of impressive (understanding of verbal constructions) and expressive (use of verbal constructions in speech) *verbal-spatial representation* is most characteristic of older preschoolers with normotypical psychophysical development (66.4 %; $n = 166$) than with speech disorders (33.1 %; $n = 118$). Children from this group showed good orientation in the surrounding space; they understood spatial prepositions (before, behind, for, over, under, on, near, between, near, in) in addressed speech; correctly answered the teacher's questions; correctly found the spatial location of the object in the picture; understood the meaning of the spatial relations "right" — "left", "above" or "above" — "below"; determined the position of the subject in relation to another subject; used spatial prepositions in their own speech (in, on, under, between, near, before, over, through, behind); performed tasks independently.

The presence of an average level is observed in a significant percentage of children with speech disorders (47.3 %; $n = 169$) and is less frequent in normotypical development (27.2 %; $n = 68$). In such children, the understanding of the spatial belonging of objects depends on the state of their concentration; they made errors during the verbal designation of the spatial location of some objects in relation to others; there is a constant need for stimulating help from an adult. A low level was found more often in preschoolers with logopathology (19.6 %; $n = 70$) than in those with normotypical development (6.4 %; $n = 16$). Children did not sufficiently understand the content of spatial relations in addressed speech, had problems determining the position of an object in relation to another objects, confused spatial prepositions in their own speech, needed constant help from an adult, namely the repetition of logical-grammatical constructions, which confirmed their low level of auditory-speech memory.

The indicators of the research materials showed that 62.4 % ($n = 156$) of older preschoolers with normotypical psychophysical development and 36.4 % ($n = 130$) with logopathology had a high level of *verbal and logical thinking*, most of the latter were children with dyslalia (54.7 %; $n = 116$). They independently performed tasks, had a tendency to systematization, accuracy, criticality, consistency, correctly classified subjects — grouped them according to aggregate characteristics, were able to generalize — to combine subjects, objects, phenomena, abstract concepts according to certain characteristics, had a well-developed semantic analysis and understanding of the subtext of metaphors and figurative meanings, were able to analyse life situations and draw appropriate conclusions.

The average level is characteristic of 50.4 % ($n = 180$) of examinees with logopathology and only 37.6 % ($n = 94$) without speech disorders. Such children did not concentrate enough on subject classification tasks regarding their generalization, analysis, and conclusions, performed exercises with minor errors. There was often a need for stimulating help from an adult. A low level is observed only in 13.2 % ($n = 47$) preschool children with speech disorders, it was more common in children with dysarthria (27.3 % ($n = 21$)). This category of preschoolers needed constant help from an adult. During the execution of the tasks, a slow transition was made from one type of question to another, most of them were done incorrectly, with significant difficulties when per-

forming tasks related to the classification and generalization of subjects by features; children were unable to explain the meaning of metaphors and figurative meanings, had problems with analysis and formulation of conclusions to the text.

A high level of **verbal attention** was mostly observed in children with normotypical psychophysical development (55.2 %; n = 138) and slightly less frequent in those with logopathology (33.1 %; n = 118). Preschoolers listened carefully to the interlocutor and independently performed speech tasks (concentration of attention), were able to focus on verbal tasks for a long time (stability of attention), performed several verbal actions at the same time (listening to instructions and performing tasks; distribution of attention), worked on various verbal exercises during the entire lesson (attention span), switched from one verbal action to another (switching attention), focused on verbal tasks (selectivity of attention).

The average level was more common in preschoolers with logopathology (42.9 %; n = 153) than in those with normotypical development (36 %; n = 90). Children in this group often had problems concentrating on speech tasks, which led to errors. But with the stimulating help of the teacher, most of the tasks were performed correctly. A low level was found in 24.1 % (n = 86) children with logopathology and only in 8.8 % (n = 22) with normotypical development. They quickly tire, lose interest in completing tasks, needed constant help from an adult.

The analysis of intellectual functioning shows that high level (from 44 to 65 points) was observed in 80.8 % (n = 202) of children with normotypical psychophysical development and 42 % (n = 150) with logopathology (Fig. 2). Children of this category have sufficiently formed visual-motor coordination, auditory-speech memory, verbal-spatial representation, verbal-logical thinking, and verbal attention. They took an active part in the research, had a positive attitude towards completing the tasks, explained their choices in an accessible way, performed the exercises correctly (sometimes there were isolated mistakes that the preschoolers corrected on their own). Experimental tasks were performed without the help of a teacher.

The average level (from 22 to 43 points) was more common in children with logopathology (45.9 %; n = 164) and less frequent in peers without speech disorders (19.2 %; n = 48). In this group, we observe excessive fussiness, inattention during tasks, which often led to mistakes. To ensure

better results, this group of children needs stimulating, motivational and emotional support from adults.

A low level (from 0 to 21 points) was found only in children with logopathology (12 %), mostly with dysarthria (27.3 %; n = 21), less often in other categories. The outlined group of preschoolers was passive, not interested in performing experimental tasks. Some children wanted to play and had no desire to cooperate with the teacher. The study of intellectual functionality revealed that they had poorly developed visual-motor coordination, auditory-speech memory problems, violations of verbal-spatial representation, verbal-logical thinking, and verbal attention. Preschoolers made many mistakes when solving tasks even with the help of an adult, did not explain their choice, avoided difficulties, and could refuse to do the exercises (Fig. 3).

Statistical analysis of the generalized results of the study on intellectual functioning showed that most older preschool children with logopathology ($M \pm SD = 42.27 \pm 14.27$; $SEM = 0.97$) compared to those with normotypical psychophysical development ($M \pm SD = 53.67 \pm 10.54$; $SEM = 0.94$) had no sufficiently formed visual-motor coordination, auditory-verbal memory, verbal-spatial representation, verbal-logical thinking and verbal attention. Experimental data of children with speech disorders (t_{em}) is 7.7883. The detected standard error of difference is 0.375. Taking into account the degree of freedom ($\gamma = 340$), the tabular (t_{tab}) value within $p = 0.05$ corresponds to 1.967. Since the empirical results are more tabular ($t_{em} 7.7883 > t_{tab} 1.967$), the H1 hypothesis at the significance level of 5 % ($p = 0.05$) becomes reliable and gives grounds for asserting that there are significant differences between the groups of the examined children with logopathology and those with normotypical psychophysical development.

Discussion

Referring to the research of scientists, we can claim that the lack of intellectual functionality delays the development of the semiotic component of speech, namely the phonetic, lexical, and grammatical levels [1, 3, 4, 13]. In particular, the lack

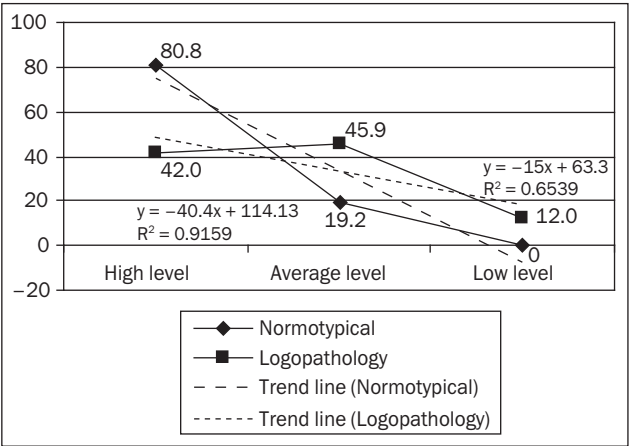


Figure 2. The general level of formation of intellectual functionality

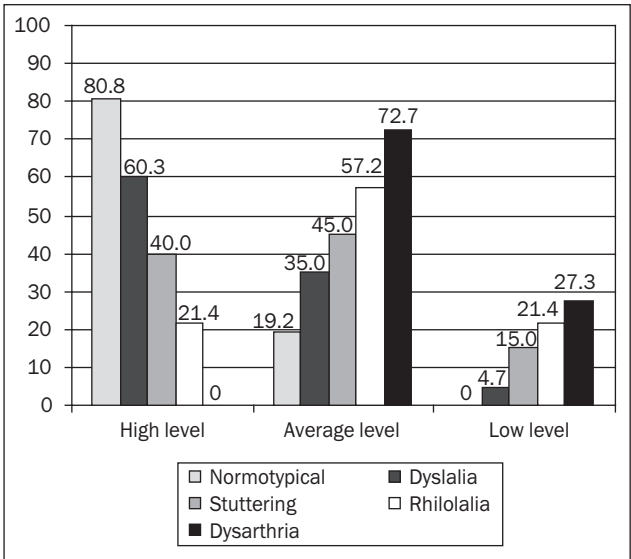


Figure 3. The level of formation of intellectual functionality by categories of children

of visual-motor coordination in children with logopathology indicates their lagging behind the age norm [19, 20], which in the future will lead to difficulties in mastering written speech and reading. Low indicators of auditory-speech memory (sequence of reproducing words, volume of memorization, strength of retention of stimuli, speed and accuracy of reproducing speech information, inability to remember verbal material) provoke difficulties in learning the school curriculum in future junior high school students [8, 12, 14, 15, 27].

Irregularity of verbal-spatial representation causes difficulties in understanding verbal constructions and using them in speech, which affects the level of intellectual development and the child's general readiness for schooling. Problems of verbal and logical thinking reduce the working capacity of preschoolers and, accordingly, affect the quality of task performance. The inability to concentrate attention on educational activities leads to impaired perception of speech information, its memorization, representation, reflection, and verbal reproduction.

The psychological component of speech readiness and its elements (cognitive (intellectual functionality), motivational, and emotional) provide the basic content of numerous models of speech production and development [3]. The results of scientific research prove that the subsystem of speech programming has algorithm of action: motive, opinion, semantic structuring of an opinion, semantic syntax, surface syntax, phonological and motor programming of an utterance. Its coordinated mechanism contributes precisely to the generation of speech.

The speech motive (speech need) indicates the child's desire to communicate with people close to him. There is an activation of speech processes that ensure the awareness of verbal information, and affect the stability of motives, opportunities for self-expression, and satisfaction from communication [1]. Communicative orientation largely depends on the positive and emotional communication of the child in a close environment. A comfortable atmosphere significantly affects the productivity and purposefulness of speech production; accordingly, unfavourable conditions can block speech activity [13, 15].

The study of operational support specifies the state of formation of the psychological component of speech readiness in children with speech pathology through cognitive (intellectual functionality: visual-motor coordination, auditory-speech memory, verbal-spatial representation, verbal-logical thinking; neuromotor functionality: manual, oral, articulatory praxis), motivational (motivational orientation, learning motivation, speech motivation), emotional (verbal-emotional adaptability) subsystems.

Conclusions

Analysis of the research results and statistical confirmation provide an opportunity for the following conclusions. Most older preschool children with logopathology have an insufficiently formed state of intellectual functionality of the cognitive-psychological component of speech readiness. Visual-motor coordination in preschoolers with logopathology develops slowly, so it lags behind the indicators of normotypical development. In children, mainly with dysarthria, there is a low ability to copy graphic images and a violation of independent control and planning own activities. The au-

ditory-verbal memory of preschoolers with logopathology is not formed according to their age, so there are problems in the consistent reproduction of words, the volume of memorization, the strength of retention of stimuli, the speed and accuracy of reproduction of speech information. Verbal-spatial representation in some groups of preschoolers with speech disorders (especially with dysarthria) is at the stage of development. They have difficulties in understanding spatial relations in a spoken language, determining the position of an object in relation to another objects, confuse spatial prepositions in own speech. Verbal-logical thinking is formed differently in all children, in particular, most preschoolers with dyslalia (less so with stuttering and rhinolalia) are able to classify objects by their features, generalize them, understand the figurative meaning of words and the content of texts. Other children, especially with dysarthria, experience certain difficulties and make many mistakes. Verbal attention constantly needs motivational and emotional reinforcement. Its properties in most older preschool children with logopathology are not sufficiently focused and long-lasting, which prevents them from carefully perceiving speech information (concentration), concentrating on it for a long time (persistence), additionally performing other verbal tasks (distribution), practicing a greater number of speech exercises during the lesson (volume), switching to other actions without difficulty (switching), focusing on a specific verbal task without paying attention to extraneous stimuli (selectivity). Volitional self-regulation is a weak point in the general development of children with logopathology, it was determined by such features as avoidance of difficulties by children; not making efforts to perform difficult tasks; ignoring, not analysing own mistakes; the need for stimulating help, constant support, encouragement and approval from the teacher.

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

References

1. Kalmykova L., Kharchenko N., Kyuchukov H., Mysan I. *The Influence of Speech and Language Competency of Preschoolers on the Success of Further L1 Acquisition and Speech Development at School: Results of a Comparative Psycholinguistic Analysis*. *Preschool Education: Global Trends*. 2022. 2. 7-37. doi: 10.31470/2786-703X-2022-2-7-37.
2. Sobotovych Ye.F. *Selected works on speech therapy*. Kyiv: Vydavnychii dim Dmytra Buraho; 2015 (in Ukrainian).
3. Bielova O. *Speech of Six-year-old Children with Logopathology: Features and State of Development*. *Psycholinguistics*. 2023. 34(1). 50-84. doi: 10.31470/2309-1797-2023-34-1-50-84.
4. 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. doi: 10.1126/sciadv.abc4530.
5. Hasson U., Chen J., Honey C.J. *Hierarchical process memory: memory as an integral component of information processing*. *Trends Cogn. Sci*. 2015. 1(6). 304-313. doi: 10.1016/j.tics.2015.04.006.
6. Kuhl P.K. *Early language acquisition: cracking the speech code*. *Nat. Rev. Neurosci*. 2004. 5(11). 831-843. doi: 10.1038/nrn1533.
7. Endress A.D., Bonatti L.L. *Words, rules, and mechanisms of language acquisition*. *Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci*. 2016. 7(289). 19-35. doi: 10.1002/wcs.1376.

8. Kemény F., Lukács Á. *The Role of Statistical Learning and Verbal Short-Term Memory in Impaired and Typical Lexical Development. Frontiers in Communication.* 2021. doi: 10.3389/fcomm.2021.700452.
9. Andrade J., Baddeley A. *The Contribution of Phonological Short-Term Memory to Artificial Grammar Learning. Q. J. Exp. Psychol.* 2011. 64(5). 960-974. doi: 10.1080/17470218.2010.533440.
10. Blumenfeld R.S., Ranganath C. *Prefrontal Cortex and Long-Term Memory Encoding: An Integrative Review of Findings from Neuropsychology and Neuroimaging. Neuroscientist.* 2007. 13(1). 280-291. doi: 10.1177/1073858407299290.
11. 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>.
12. Ramos D.E.G., Landa L.L.C., Hernandez P.M. *Analysis of oral narratives in preschoolers with soft neurological signs and language difficulties. Lenguaje y Textos.* 2019. 50. 87-96. doi: 10.4995/lyt.2019.11154.
13. Romeo R.R., Leonard J.A., Robinson S.T., West M.R., Mackey A.P. et al. *Beyond the 30-million-word gap: Children's conversational exposure is associated with language-related brain function. Psychological Science.* 2018. 29(5). 700-710. doi: 10.1177/0956797617742725.
14. Zhang M., Riecke L., Bonte M. *Neurophysiological tracking of speech-structure learning in typical and dyslexic readers. Neuropsychologia.* 2021. 158. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2021.107889.
15. Bielova O., Konopliasta S. *Functionality of oral and articulatory praxis in older preschool children with logopathology. Child's Health.* 2023. 18(6). 410-416. doi: 10.22141/2224-0551.18.6.2023.1627.
16. Konopliasta S.Yu. *Rhinolalia from A to Z.* Kyiv: Knyha-plus; 2020 (in Ukrainian).
17. Kokun O.M. *Psychophysiology.* Kyiv: Center for Educational Literature; 2006 (in Ukrainian).
18. Bender L. *Visual motor gestalt test and its clinical use.* New York: American Orthopsychiatric Association; 1938.
19. 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. doi: 10.1097/OPX.0000000000001123.
20. Lim C.Y., Tan P.C., Koh C. et al. *Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration (Beery-VMI): lessons from exploration of cultural variations in visual-motor integration performance of preschoolers. Child: Care, Health and Development.* 2015. 41(2). 213-221. doi: 10.1111/cch.12190.
21. Pereira D.M., Braccialli L.M., Tibério Araújo R.C. *Relationship analysis between visual-motor integration ability and academic performance. Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano.* 2011. 21(3). 808-817. Available from: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?pid=S0104-12822011000300007&script=sci_arttext&tlng=en.
22. Maksimenko S.D. *General psychology.* Vinnytsia: Nova Kniga; 2004 (in Ukrainian).
23. Woodworth R., Schlosberg H. *Experimental Psychology.* New York: Holt, Rinehart and Winston; 1971. Available from: <https://www.worldcat.org/title/experimental-psychology-by-robert-s-woodworth-and-harold-schlosberg/oclc/14505572>.
24. Korobko S.L., Korobko O.I. *A psychologist's work with younger schoolchildren: a methodical guide.* Kyiv, 2008 (in Ukrainian).
25. Dedov O. *Diagnostics of children's readiness for school.* Khotyn, 2014 (in Ukrainian).
26. 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>.
27. Bielova O., Konopliasta S. *Description of kinesthetic and kinetic motor praxis in older preschool children with logopathology. Pedagogy of Physical Culture and Sports.* 2023. 27(5). 386-395. doi: 10.15561/26649837.2023.0505.

Received 01.03.2024

Revised 11.03.2024

Accepted 22.03.2024 ■

Information about author

Olena Bielova, Doctor 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) 194-61-19; <https://orcid.org/0000-0001-6162-4106>

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

Белова О.Б.

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

Інтелектуальна функціональність мовлення в дітей старшого дошкільного віку з логопатологією

Резюме. Актуальність. Мета дослідження: виявити сучасний стан інтелектуальної діяльності, що впливає на мовленнєву готовність до навчання в школі, у дітей старшого дошкільного віку з логопатологією. Обстежено 607 дітей старшого дошкільного віку (5–6 років): 250 із нормотиповим психофізичним розвитком та 357 із патологією мовлення (дислалія, заїкання, ринолалія, дизартрія). **Матеріали та методи.** Для оцінки інтелектуальної діяльності дітей старшого дошкільного віку з логопатологією розроблені методики, спрямовані на вивчення зорово-моторної координації, слухомовленнєвої пам'яті, словесно-просторового уявлення, словесно-логічного мислення, вербальної уваги. **Результати.** Результати експериментального дослідження дають чітке уявлення про наявність істотних відмінностей у сформованості інтелектуальної функціональності між групами дітей із логопатологією та нормотиповим психофізичним розвитком. Діти старшого дошкільного віку з порушеннями мовлення мали низьку здатність до копіювання графічних зображень, порушення самостійного контролю та планування власної діяльності, проблеми з послідовним відтворенням слів, об-

сягом запам'ятовування, силою утримання стимулів, швидкістю і точністю відтворення мовленнєвої інформації, труднощі з розумінням просторових відношень у зверненому та власному мовленні; словесно-логічні навички формуються неоднорідно. Деякі дошкільники з логопатологією можуть класифікувати предмети за ознаками, узагальнювати їх, розуміти переносне значення слів і зміст текстів. Інші відчують певні труднощі і роблять багато помилок, мають недостатньо розвинену вербальну увагу, що заважає сприймати навчальний матеріал. **Висновки.** Таким чином, низькі показники зорово-моторної координації, слухомовленнєвої пам'яті, словесно-просторового уявлення, словесно-логічного мислення, вербальної уваги в дітей старшого дошкільного віку з логопатологією свідчать про недостатньо сформовану інтелектуальну функціональність. Це вплине на їхню мовленнєву готовність і вивчення шкільної програми.

Ключові слова: інтелектуальна функціональність; порушення мовлення; діти старшого дошкільного віку; зорово-моторна координація; слухомовленнєва пам'ять; словесно-просторове уявлення; словесно-логічне мислення; вербальна увага

Біоетичні та медико-соціальні проблеми дітей з дефіцитом гормону росту

Резюме. Актуальність. Прогрес медичної науки та практики розширює можливості надання медичної допомоги населенню, проте водночас ставить нові питання біоетичного характеру. Консультації з питань педіатричної етики стають рутинною практикою багатьох дитячих лікувальних закладів, однак біоетичні проблеми низькорослих дітей ще недостатньо досліджені. **Мета:** виявлення та аналіз біоетичних і медико-соціальних проблем у дітей з дефіцитом гормону росту (ДГР) як потенційних бар'єрів своєчасної діагностики та формування комплаєнтності до замісної терапії. **Матеріали та методи.** Дослідження виконувалося на базі КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР у 2012–2020 роках. Ідентифікація біоетичних та медико-соціальних проблем проводилась за результатами анкетування, збору анамнезу, бесід, об'єктивного обстеження пацієнтів та аналізу медичної документації у когорті, до якої увійшли 94 дитини з ДГР віком $7,2 \pm 0,4$ року з низьким зростом ($SDS\ 3,4 \pm 0,1$) та їх батьки (124). **Результати.** Виявлено ознаки порушення гіппократівського принципу допомоги та сприяння («роби добро») у вигляді пізньої/неточної діагностики захворювання (10,6 % випадків) та неповного виконання локальних протоколів ведення хворих дітей (6,4 %). Порушення гіппократівського принципу незаподіяння шкоди («перш за все не нашкодь») виявилися фактами небажаних явищ (16,0 %) та серйозних небажаних явищ (3,2 %) під час проведення замісної терапії. Ознаки порушення соціальної справедливості стосовно дітей із ДГР ідентифіковані у вигляді знехтуваності (8,5 %), соціально-економічних проблем сім'ї (12,8 %) та зовнішньосередовищних обмежень (9,6 %). Порушення автономії особистості низькорослих дітей з ДГР виявлялися у вигляді фізичної та психологічної жорстокості в сім'ї (29,8 та 38,3 % відповідно), ознак стигматизації (25,5 %), шкільного булінгу (27,2 %), медичної знехтуваності (5,3 %), лікарського патерналізму (6,4 %) та гіперопіки (10,6 % випадків). **Висновки.** У процесі ведення дітей з ДГР виявлено низку біоетичних та медико-соціальних проблем. Низьку комплаєнтність до терапії рекомбінантним гормоном росту людини можна розглядати як самостійну біоетичну проблему, пов'язану з лікарським патерналізмом та медичною знехтуваністю.

Ключові слова: низький зріст; біоетичні проблеми; діти

Вступ

Бурхливий розвиток сучасної медичної науки та практики розширює можливості зміцнення здоров'я населення, проте водночас ставить нові питання, зокрема біоетичного характеру [1]. Невипадково в Україні відповідно до міжнародних стандартів вищої медичної та фармацевтичної освіти послідовно реалізується стратегія додипломного та післядипломного навчання основ біоетики та біобезпеки [2]. Педіатрична біоетика, що досліджує та вирішує морально-етичні та соці-

ально-економічні проблеми надання медичної допомоги дитячому населенню [3, 4], розглядає моральні аспекти взаємин хворої дитини, батьків та лікарів-педіатрів у різних медико-соціальних обставинах [5, 6]. З нашої точки зору, ще недостатньо досліджені біоетичні проблеми низькорослих дітей, зокрема з дефіцитом гормону росту (ДГР). У розвинених країнах консультації з питань педіатричної етики стають рутинною практикою багатьох дитячих лікувальних закладів [7, 8]. В Україні цю роботу покладено на локальні етичні комі-

тети, які прагнуть подальшого вдосконалення своєї діяльності у напрямку індивідуальної підтримки біоетичних цінностей та пом'якшення конфліктів. Потрібні майбутні дослідження, щоб зрозуміти перешкоди для оптимальної роботи локальних етичних комітетів та напрямки поліпшення їх результатів [9].

Мета дослідження: виявлення та аналіз біоетичних і медико-соціальних проблем у дітей з ДГР як потенційних бар'єрів своєчасної діагностики захворювання та формування комплаєнтності до замісної терапії.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось у контексті реалізації Глобальної ініціативи Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) в Україні «Громада, дружна до дітей та молоді» (м. Одеса). Вивчення низькорослості як фактора ризику виникнення біоетичних проблем та порушень прав дитини було також предметом Договору про наукове співробітництво між кафедрою педіатрії Одеського національного медичного університету та School of Health and Sport Sciences, University of the Sunshine Coast (Australia). Дослідження проводилося з 2012 по 2020 р. на базі КНП «ООДКЛ» ООР на основі принципів Гельсінської декларації з отриманням інформованої згоди батьків та пацієнтів.

Ідентифікація біоетичних та медико-соціальних проблем проводилась за результатами анкетування, збору анамнезу, бесід, об'єктивного обстеження пацієнтів та аналізу медичної документації у когорті, до якої уві-

йшли 94 дитини з ДГР віком $7,2 \pm 0,4$ року з низьким зростом ($SDS\ 3,4 \pm 0,1$) та їх батьків (124). Анкетування було анонімним та проводилося під час амбулаторних прийомів дітей з ДГР. Гендерні відмінності не вивчались. Діти з неповних сімей у дослідження не включались.

Результати та обговорення

Робоча гіпотеза дослідження ґрунтувалася на припущенні, що в процесі соціального спілкування низькорослі діти можуть зіткнутися з низкою біоетичних проблем, які можна ідентифікувати та за можливості своєчасно усунути. Характер біоетичних проблем у дітей з ДГР та їх частота наведені у табл. 1.

При оцінці рівня належної клінічної практики (Good Clinical Practice) було виявлено ознаки порушення основоположного гіппократівського принципу допомоги та сприяння («роби добро»). Саме так оцінювалися випадки пізньої/неточної діагностики захворювання (10,6 %) та неповного виконання локальних протоколів ведення хворих дітей (6,4 %). Як порушення гіппократівського принципу незаподіяння шкоди («перш за все не нашкодь») під час проведення терапії розглядалися факти небажаних явищ (16,0 %) та серйозних небажаних явищ (3,2 %).

У низці випадків були ідентифіковані ознаки порушення соціальної справедливості по відношенню до дітей з ДГР у вигляді занедбаності (8,5 %), соціально-економічних проблем сім'ї (12,8 %) та зовнішньосередовищних обмежень (9,6 %).

Таблиця 1. Біоетичні проблеми у дітей із ДГР (n = 94)

Біоетичні проблеми	К-сть, n	Частота, %	95% ДІ
1. Порушення принципу «роби добро»			
а) проблеми діагностики	10	10,6	4,4–16,8
б) проблеми терапії	6	6,4	1,5–11,3
2. Порушення принципу «не нашкодь»			
а) небажані явища під час терапії	15	15,9	8,6–23,4
б) серйозні небажані явища	3	3,2	–0,4–6,8
3. Порушення соціальної справедливості			
а) соціально-економічні проблеми	12	12,8	6,0–19,6
б) занедбаність	8	8,5	2,9–14,1
в) зовнішньосередовищні обмеження	9	9,6	3,6–15,6
4. Порушення автономії особистості			
а) фізична жорстокість у сім'ї	28	29,8	20,6–39,0
б) психологічна жорстокість у сім'ї	36	38,3	28,5–48,1
в) стигматизація	24	25,5	16,7–34,3
г) шкільний булінг	26	27,2	18,2–36,2
д) лікарський патерналізм	6	6,4	1,5–11,3
е) медична занедбаність	5	5,3	0,8–9,8
ж) гіперопіка	10	10,6	4,4–16,8
з) порушення при клінічних дослідженнях	0	0	–

Досить часто мали місце різні форми порушень автономії особистості низькорослих дітей із ДГР. Вони виявлялися у вигляді фізичної та психологічної жорстокості в сім'ї (29,8 та 38,3 % відповідно). Серед дітей з гіпофізарним нанізмом, які перебували під спостереженням, у 25,5 % випадків були виявлені ознаки стигматизації в організованих дитячих колективах, тобто знецінення особистості за ознакою відставання у рості з фактами дискримінації та порушення прав дитини. Серйозним варіантом порушення прав дитини з дефіцитом гормону росту (з частотою 27,2 %) були випадки шкільного булінгу як жорсткого ставлення до дитини з боку іншої дитини або групи дітей. Діти з гіпофізарним нанізмом частіше ставали жертвами вербального або фізичного булінгу з формуванням низки психоемоційних і когнітивних розладів. У низці випадків (5,3 %) порушення прав дитини та неповага до її неповної автономії проявлялися медичною занедбаністю. Це явище можна вважати окремим видом жорсткого поводження з дітьми. Медична занедбаність виявлялася у несвоєчасному зверненні до лікаря, недостатній прихильності до терапії. Ще одним фактором ризику недостатньої прихильності до терапії була така біоетична проблема, як лікарський патерналізм. Він був встановлений у 6,4 % випадків у вигляді недостатнього міжособистісного спілкування медичного персоналу з пацієнтом та його батьками. Важливою біоетичною проблемою дітей з ДГР може стати порушення стандартів їх залучення у клінічні випробування в контексті дотримання принципів поважання автономії пацієнта, соціальної справедливості та соціальної корисності. Біоетичні проблеми такого роду у нашому дослідженні не зустрічалися. Порушення автономії особистості дитини у вигляді гіперопіки мало місце у 10,6 % випадків. Клінічне значення гіперопіки характеризується не лише короткостроковими, але й довгостроковими наслідками.

Локальним біоетичним комітетом КНП «ООДКЛ» ООР були ідентифіковані біоетичні та медико-соціальні проблеми, що виникли у процесі ведення 94 дітей з ДГР у поліклінічному та ендокринологічному відділеннях. Аналіз випадків порушення виконання гіппократівських та постгіппократівських біоетичних принципів став основою персональних рекомендацій щодо усунення недоліків. Випадки неповного дотримання щодо дітей з ДГР основоположних принципів гіппократівської етики — «роби добро» та «перш за все не нашкодь» та постгіппократівської етики — «дотримання соціальної справедливості та рівності» та «повага автономії» доповідалися й обговорювалися на ранкових клінічних конференціях професійного розвитку лікарів.

Отримані результати показали необхідність протидії лікарському патерналізму, який передбачає, що лікар може спиратися лише на власну думку у питаннях щодо потреб пацієнта в інформуванні, лікуванні та консультуванні [10, 11]. Лікарський патерналізм, як і медична занедбаність, виявились факторами ризику низької комплаєнтності до замісної терапії у дітей

з ДГР. На нашу думку, низьку комплаєнтність можна розцінювати як самостійну біоетичну проблему. Недостатня прихильність до терапії виникла у 7,6 % дітей з ДГР на основі низки факторів ризику. Деякі з них були виявлені у раніше проведеному дослідженні [12]. Ідентифікація біоетичних проблем, пов'язаних з некомплаєнтністю, є підґрунтям її подолання на основі індивідуального виявлення та усунення перешкод формуванню прихильності до лікування рекомбінантним гормоном росту людини. Адекватний підхід до вирішення проблеми полягає у спільному прийнятті терапевтичних рішень пацієнтом, батьками та лікарем з відмовою від практики лікарського патерналізму на користь допомоги і сприяння, незаподіяння шкоди, автономії пацієнта та досягнення соціальної справедливості [13, 14].

Ретельний аналіз медичної документації дітей з ДГР, залучених до клінічних випробувань, виявив лише незначні порушення і помилки, оскільки дослідження були під пильним контролем локальних біоетичних комісій КНП «ООДКЛ» ООР та Державного експертного центру МОЗ України. При організації клінічних випробувань та експертизі дизайну були враховані наукова цінність передумов дослідження, забезпечено дотримання принципів рівності та соціальної справедливості, а також проведена оцінка співвідношення ризик/користь. Оформлення інформованої згоди відбувалося на основі повного розкриття інформації, адекватного та добровільного вибору. Запорукою обґрунтованості клінічних досліджень з етичної і наукової точок зору та якісного виконання на всіх етапах була їх відповідність положенням міжнародного стандарту належної клінічної практики (Good Clinical Practice). Наші дані підтвердили думку про те, що належним чином організовані клінічні дослідження є безпечними і повністю відповідають високим біоетичним принципам.

Біоетичні проблеми дітей з ДГР були обговорені в контексті дотримання принципу соціальної відповідальності та взаємодії, який розглядає життя і здоров'я не лише як індивідуальне, але й як громадське благо [1]. Суспільна взаємодія здійснювалась на різних рівнях, зокрема у вигляді діяльності неурядових організацій та підвищення медичної свідомості населення у процесі біоетичних дискусій та біоправових ініціатив [14]. Висновки довели необхідність допомоги тим, хто цього найбільше потребує, і насамперед уразливим контингентам населення. До такого контингенту, безумовно, належать діти, хворі на ДГР.

Результати дослідження свідчать про те, що протидія порушенню прав дитини має стати важливою частиною сучасного алгоритму ведення дітей з ДГР. Командна взаємодія на основі належного рівня соціальної відповідальності батьків, педагогів, представників громад, спортивних і розважальних організацій, засобів масової інформації, системи освіти, охорони здоров'я та неурядових організацій є ефективним інструментом біоетичного захисту прав хворих дітей. Індивідуальну ідентифікацію та елімінацію біоетичних проблем слід вважати невід'ємною умовою реа-

лізації біоетичної концепції здорового способу життя. Результати дослідження запроваджено у навчальні програми кафедри педіатрії Одеського національного медичного університету як опорної кафедри МОЗ України з викладання біоетики та безпеки у медичних та фармацевтичних вузах країни.

Протидія різним варіантам порушення прав дитини з дефіцитом гормону росту має стати важливою частиною сучасного менеджменту гіпофізарного низького. Базисну біоетичну інформацію доцільно включати у клінічні настанови, засновані на доказах, стандарти й уніфіковані клінічні протоколи первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високо-спеціалізованої) медичної допомоги дітям з дефіцитом гормону росту.

Висновки

У процесі ведення дітей з ДГР виявлено низку біоетичних та медико-соціальних проблем, які є потенційними бар'єрами своєчасної діагностики та формування прихильності до терапії.

Індивідуальний аналіз випадків недотримання гіпократівських та постгіпократівських біоетичних принципів є основою персональних рекомендацій щодо протидії різним варіантам порушення прав дитини з низьким ростом.

Низьку комплаєнтність до терапії рекомбінантним гормоном росту людини можна розглядати як самостійну біоетичну проблему у випадках, коли вона пов'язана з лікарським патерналізмом та медичною заведбаністю.

Перспективами подальших досліджень є порівняльна оцінка медико-соціальних та біоетичних проблем у дітей із різними клінічними варіантами низького росту.

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

Список літератури

1. Lozano Rodriguez, Manuel. *Bioethics from Science to Dogma and the Intersections with Religion, Politics, and Gender. Bioethics of Displacement and Its Implications* (2023) (1-23). 10.4018/978-1-6684-4808-3.ch001.
2. Запорожан В.Н., Аряєв М.Л. *Біоетика та біобезпека: Підручник*. К.: Здоров'я, 2013. 456 с.
3. Murphy T.F. (2018). *Bioethics, children, and the environment. Bioethics*, 32(1), 3-9. <https://doi.org/10.1111/bioe.12386>
4. Weaver, M.S., Shostrom, V.K., Kaye, E.C., Keegan, A., & Lindley, L.C. (2022). *Palliative Care Programs in Children's Hospitals. Pediatrics*, 150(4), e2022057872. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057872>.

5. Alexander, D., Quirke, M., Doyle, C., Hill, K., Masterson, K., & Brenner, M. (2023). *Technology solutionism in paediatric intensive care: clinicians' perspectives of bioethical considerations. BMC Medical Ethics*, 24(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s12910-023-00937-6>.

6. Zhong, Y., Cavolo, A., Labarque, V., & Gastmans, C. (2023). *Physicians' attitudes and experiences about withholding/withdrawing life-sustaining treatments in pediatrics: a systematic review of quantitative evidence. BMC Palliative Care*, 22(1), 145. <https://doi.org/10.1186/s12904-023-01260-y>.

7. Leland, B.D., Wocial, L.D., Drury, K., Rowan, C.M., Helft, P.R., & Torke, A.M. (2020). *Development and Retrospective Review of a Pediatric Ethics Consultation Service at a Large Academic Center. HEC Forum: an Interdisciplinary Journal on Hospitals' Ethical and Legal Issues*, 32(3), 269-281. <https://doi.org/10.1007/s10730-020-09397-6>.

8. Alderson, P., Bowman, D., Brierley, J., Elliott, M., Kazmi, R., Mendizabal-Espinosa, R., Montgomery, J., Sutcliffe, K., & Wellesley, H. (2022). *Living bioethics, clinical ethics committees and children's consent to heart surgery. Clinical Ethics*, 17(3), 272-281. <https://doi.org/10.1177/1477509211034145>.

9. Weaver, M.S., Shostrom, V.K., Sharma, S., Keegan, A., & Walter, J.K. (2023). *Pediatric Ethics Consultation Services. Pediatrics*, 151(3), e2022058947. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-058947>.

10. Streuli, J.C., Anderson, J., Alef-Defoe, S., Bergsträsser, E., Jucker, J., Meyer, S., Chaksad-Weiland, S., & Vayena, E. (2021). *Combining the best interest standard with shared decision-making in paediatrics-introducing the shared optimum approach based on a qualitative study. European Journal of Pediatrics*, 180(3), 759-766. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03756-8>.

11. Mrz, J.W. (2022). *What does the best interests principle of the convention on the rights of the child mean for paediatric healthcare? European Journal of Pediatrics*, 181(11), 3805-3816. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04609-2>.

12. Senkivska, L., & Aryayev, M. (2021). *Compliance and barriers to growth hormone therapy in children. Padiatria Polska — Polish Journal of Paediatrics*, 96(3), 181-184. <https://doi.org/10.5114/polp.2021.109303>.

13. Birchley, G., Thomas-Unsworth, S., Mellor, C., Baquedano, M., Ingle, S., & Fraser, J. (2022). *Factors affecting decision-making in children with complex care needs: a consensus approach to develop best practice in a UK children's hospital. BMJ Paediatrics Open*, 6(1), e001589. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2022-001589>.

14. Marino, L.V., Collaço, N., Coyne, S. et al. (2023). *The Development of a Communication Tool to Aid Parent-Centered Communication between Parents and Healthcare Professionals: A Quality Improvement Project. Healthcare (Basel)*, 11(20), 2706. doi: 10.3390/healthcare11202706. PMID: 37893780; PMCID: PMC10606263.

Отримано/Received 05.03.2024

Рецензовано/Revised 15.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.03.2024 ■

Information about authors

Mykola Aryayev, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics, Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: aryayev.nl@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3181-7518>
 Liudmyla Senkivska, PhD, Associate Professor, Head of the Educational Unit of the Department of Pediatrics, Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: eyrena20@gmail.com; phone: +380 (67) 959-03-34; <https://orcid.org/0000-0003-0098-9317>

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

*M.L. Aryayev, L.I. Senkivska**Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

Bioethical, medical, and social problems in children with growth hormone deficiency

Abstract. Background. Medical and practical advancements have brought about new possibilities for providing healthcare to people, but with it comes new bioethical challenges. In many pediatric medical institutions, consultations on pediatric ethics have become common practice. However, the bioethical problems related to short children have not been studied enough yet. The purpose of this study is to identify and analyze bioethical, medical, and social issues in children with growth hormone deficiency (GHD), which can potentially hinder timely diagnosis and adherence to replacement therapy. **Materials and methods.** The identification of bioethical, medical, and social problems was conducted at the Odessa Regional Children's Hospital between 2012 and 2020. The study involved a cohort of 94 children with GHD and short stature (SDS 3.4 ± 0.1), aged 7.2 ± 0.4 years, as well as their parents (124 individuals). The study was based on a questionnaire survey, history taking, interviews, objective examination of patients, and analysis of medical records. **Results.** The study found evidence of violations of the Hippocratic principle of help and assistance ("do good") in

the form of delayed or incorrect diagnosis in 10.6 % of cases and incomplete adherence to local protocols for managing sick children in 6.4 % of cases. Violations of the Hippocratic principle of non-harm ("first, do no harm") were evidenced by adverse events (16.0 %) and serious adverse events (3.2 %) during replacement therapy. Children with GHD were subject to violations of social justice, such as neglect (8.5 %), socio-economic problems in the family (12.8 %), and external environmental restrictions (9.6 %). Violations of the personal autonomy of children with GHD included physical and psychological abuse in the family (29.8 and 38.3 % of cases, respectively), stigmatization (25.5 %), school bullying (27.2 %), medical neglect (5.3 %), medical paternalism (6.4 %), and overprotection (10.6 %). **Conclusions.** In the management of children with GHD, various bioethical, medical, and social issues have come to light. Low adherence to recombinant human growth hormone therapy can be considered an independent bioethical problem associated with medical paternalism and medical neglect.

Keywords: short stature; bioethical problems; children

Markers associated with the development of osteoporosis in children with juvenile idiopathic arthritis

Abstract. Background. The purpose of the study was to investigate the association between bone mineralization level in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and various exogenous and endogenous factors. **Materials and methods.** The study group consisted of 162 children diagnosed with JIA. Medical history, clinical features, and treatment of JIA were studied. Disease activity was evaluated using the Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-27), health status — with the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). Complete blood count with erythrocyte sedimentation rate, biochemical analysis (C-reactive protein, total and ionized calcium) were performed, and instrumental methods (ultrasound densitometry, X-ray and ultrasound examination of joints) were used. Serum levels of osteocalcin, 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), and parathyroid hormone were evaluated using an enzyme-linked immunosorbent assay on an ER500 analyzer (Sinnova, China). **Results.** According to our study, osteoporosis was observed in 19 patients (11 girls and 8 boys) out of 162 children with JIA, accounting for 11.7 %. It was significantly more frequent in patients with polyarthritis (73.7 %) compared to those with oligoarthritis (26.3 %) ($p < 0.05$). **Conclusions.** Osteoporosis can develop in children with JIA who do not receive systemic glucocorticoid therapy. The main markers associated with osteoporosis in children with JIA include non-infectious disease onset trigger, cervical joint involvement at disease onset, involvement of more than 3 joint groups at onset, gait disturbances, high JADAS-27 and CHAQ scores, signs of systemic inflammatory process, including elevated erythrocyte sedimentation rate.

Keywords: children; osteoporosis; juvenile idiopathic arthritis

Introduction

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is one of the most common chronic inflammatory diseases in children. Its prevalence varies from 3.8 to 400 per 100,000 individuals. However, it should be noted that the prevalence of JIA has not changed significantly over the past 5 years [1, 2]. It has been demonstrated that the development of systemic autoimmune and inflammatory diseases, including JIA, is accompanied by a decrease in bone mineral density and an increased risk of bone fractures during childhood [3, 4]. A decrease in bone mineral density is observed in all parts of the skeleton in children and adolescents with JIA, and up to 50 % of adults with a history of JIA [5]. It has been shown that in JIA, osteoporosis mainly affects the femoral neck and radius. The development of osteoporosis in children with JIA is manifested by pain in back, lower extremities, vertebral and long-bone fractures, gait disturbances [6, 7]. Decreased bone mineral density in children with JIA may be due to lifestyle changes,

including reduced mechanical stress on the skeletal system, reduced duration of sunlight exposure, inflammation, deficiency of calcium and vitamin D intake, and peculiarities of drug treatment [4, 8]. However, both the influence of various pathogenic factors on the level of bone mineralization and their significance as prognostic and diagnostic markers associated with the development of osteoporosis in children with JIA remain insufficiently explored.

The purpose of the study was to investigate the association between bone mineralization in children with JIA and various exogenous and endogenous factors.

Materials and methods

To achieve our goal, 162 children (5 to 18 years old) with JIA were examined at the Regional Medical Center for Family Health and Municipal Children's Clinical Hospital 6. Medical history, clinical features, and treatment of JIA were studied. Disease activity was evaluated using the Ju-

venile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-27), health status — with the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). Complete blood count with erythrocyte sedimentation rate (ESR) determination, biochemical analysis (C-reactive protein, total and ionized calcium) were performed, and instrumental methods (ultrasound densitometry, X-ray and ultrasound examination of joints) were used. Structural and functional state of bone tissue was assessed based on measurement of its mineral density using ultrasonic densitometry (MiniOmni, Sunlight Medical LTD, Israel). Serum levels of osteocalcin, 25(OH)D, and parathyroid hormone were determined by enzyme-linked immunosorbent assay on an ER500 analyzer (Sinnova, China) in the clinical-diagnostic laboratory of Regional Medical Center for Family Health. The means are presented as $M \pm m$, where M is the mean value of the indicator, m is the standard error of the mean. To identify a significant difference between the two groups, the Mann-Whitney U test was used, and the sequential (Wald) analysis was applied to create a prognostic model for osteoporosis development. Data analysis was performed using the Statistica software package by StatSoft. The study was done in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Results

According to the results of our study, osteoporosis was observed in 19 patients (11 girls and 8 boys) out of 162 children with JIA, which is 11.7 %. Only one participant with JIA and osteoporosis received systemic glucocorticoids. Osteoporosis was almost three times more common in patients with polyarthritis (73.7 %) than in those with oligoarthritis (26.3 %) ($p < 0.05$).

During the study, we examined 97 different anamnestic, clinical, instrumental and laboratory parameters as possible markers of osteoporosis. It was found that the main markers that determined the probability of osteoporosis in children with JIA were biological, clinical and laboratory indicators.

Biological markers

The main biological factor contributing to the development of osteoporosis in children with JIA was the patient’s age. Up to the age of 15, children with JIA have a reduced relative risk (RR) of developing osteoporosis, the value of which ranges from 0.61 to 0.68. After the age of 15 years, the RR of developing osteoporosis in children with JIA increased to 1.62 ($p < 0.05$).

Clinical and laboratory markers

Clinical markers. The key clinical markers associated with the development of osteoporosis included: non-infectious

trigger of JIA initiation, involvement of cervical joints at onset, number of affected joint groups at onset, joint contractures, gait disturbance, high activity of pathological process according to the JADAS-27 and the score on the CHAQ.

The presence of a non-infectious disease trigger was associated with a high relative risk for the development of osteoporosis ($RR = 3.09$, $p < 0.05$) in children with JIA. In addition, disease onset characterized by early involvement of cervical joints and/or involvement of more than 3 joints was associated with a high RR of osteoporosis ($RR = 3.76$; 4.18 ; respectively; $p < 0.05$). Early onset of gait disturbances and joint contractures was associated with a 2.14- and 3.11-fold increased risk of osteoporosis development in children with JIA, respectively ($p < 0.05$). High scores on JADAS-27 (above 15 points) and impaired functional status according to CHAQ (above 0.34) indicated a significant likelihood of osteoporosis ($RR = 2.86$; 6.00 , respectively; $p < 0.05$).

Laboratory markers. The leading laboratory markers associated with the development of osteoporosis were indicators of inflammation, erythropoiesis disorders, and calcium metabolism.

Inflammatory indicators are associated with the activity of the inflammatory process. Thus, ESR above 16 mm/h and concentration of C-reactive protein exceeding the physiological norm were associated with a high risk of osteoporosis in children with JIA ($RR = 7.71$; 2.46 , respectively; $p < 0.05$). Interestingly, the development of osteoporosis was often accompanied by moderate eosinophilia and erythrocythemia. An increase in the relative eosinophil content above 4 % was associated with a high RR for the development of osteoporosis (3.40 ; $p < 0.05$), while the RR of decreased bone mineralization with erythrocytosis above 4.75 g/L was 2.64 ($p < 0.05$).

In JIA, regardless of the presence of osteoporosis, there was a decrease in serum osteocalcin level. In almost all patients with JIA, the level of osteocalcin in the blood serum was lower than the physiological norm: in children without osteoporosis, it ranged from $1.20 \pm 0.11 \text{ ng/mL}$, while in patients with osteoporosis, from $1.41 \pm 0.53 \text{ ng/mL}$ (Table 1).

A characteristic feature of JIA patients with osteoporosis was a significantly lower level of calcidiol in the serum, $17.73 \pm 1.65 \text{ ng/mL}$ compared to those without osteoporosis, $27.84 \pm 1.72 \text{ ng/mL}$ ($p < 0.05$). Reduced levels of ionized calcium (below 1.11 mmol/L), calcidiol (below 23.6 ng/mL), and serum osteocalcin levels above 2.13 ng/mL , as well as parathyroid hormone levels more than 53.61 pg/mL , were associated with a risk of osteoporosis development by 5, 2.07, 4.80, and 4 times, respectively ($p < 0.05$). Based on the Wald analysis data, we developed a model for the probability of osteoporosis in children with JIA (Table 2).

Table 1. Bone status indicators at the beginning of therapy

Serum blood indicators	JIA children without osteoporosis	JIA children with osteoporosis	Normal range	P
Total calcium, mmol/L	2.46 ± 0.02	2.55 ± 0.08	2.5–3.0	> 0.05
Ionized calcium (Ca^{2+}), mmol/L	1.34 ± 0.27	1.024 ± 0.162	1.1–1.35	> 0.05
Calcidiol (25(OH)D), ng/mL	27.84 ± 1.72	17.73 ± 1.65	> 30	< 0.05
Osteocalcin, ng/mL	1.20 ± 0.11	1.41 ± 0.53	2.0–22.0	> 0.05
Parathyroid hormone, pg/mL	40.01 ± 4.04	68.07 ± 16.20	12–95	> 0.05

The prognosis for predicting osteoporosis in children with JIA is based on the calculation of the diagnostic coefficients for each patient. If the individual diagnostic coefficient equals 6 points, the probability of osteoporosis is 80.0 %; if it's 9.5 points, the probability is 90.0 %; and if it's 13 points, the probability reaches 95.0 %. Our model demonstrates good performance characteristics: sensitivity of 94.74 %, specificity of 93.75 %, positive predictive value of 15.16 %, negative predictive value of 15.16 %, prognostic

value of a positive result of 66.67 %, and prognostic value of a negative result of 99.26 %.

Discussion

Our study demonstrates that despite positive changes in children's nutrition, nutrient supplementation, and modifications in the therapy regimens for chronic autoimmune and inflammatory diseases, osteoporosis accompanies JIA in 11.7 % of cases. Generalized bone mass loss is a common feature of JIA [9].

According to our findings, the period between the ages of 15 and 18 in children with JIA presents a 1.62-fold increased risk of osteoporosis. It is known that delayed sexual maturation during puberty is an additional factor that slows trabecular mineralization [10]. We have shown for the first time that the onset of JIA with involvement of cervical joints and/or more than 3 joints indicates a 3–4 times increased likelihood of osteoporosis. Moreover, significant disease activity and functional impairment in children with JIA are associated with a very high risk of osteoporosis.

Inflammatory markers such as ESR (above 16 mm/h) and elevated levels of C-reactive protein are associated with a significant risk of osteoporosis development in children with JIA (RR = 7.71; 2.46, respectively). In recent decades, the relationship between the immune system and bone tissue has been established. It has been found that localized bone loss and systemic osteoporosis are mediated by osteoclasts induced by inflammatory response mediators [11, 12].

Factors contributing to disturbances in the calcium supply to bone tissue are significantly associated with osteoporosis in children with JIA. Decreased levels of ionized calcium, calcidiol, and increased levels of serum parathyroid hormone are associated with a significant risk of osteoporosis in these patients. It is known that vitamin D and calcium deficiency are quite common in JIA. For example, vitamin D deficiency was registered in 67.2 % of JIA patients and was independent of gender, disease manifestations, or the level of inflammatory activity. Treatment with high doses of methotrexate is accompanied by a decrease in the serum concentration of vitamin D metabolites [13]. In addition to its ability to regulate calcium homeostasis, calcidiol has anti-inflammatory effects by inhibiting the activity of Th₁ and Th₁₇ cells [14, 15]. Excessive production of parathyroid hormone also contributes to the development of osteoporosis [7, 16].

Based on our data, we have created a simple predictive model for osteoporosis development in children with JIA, which allows for the calculation of the probability of low bone mineral density and timely modification of medical therapy.

Conclusions

1. Juvenile idiopathic arthritis in 11.7 % of patients is accompanied by osteoporosis. Osteoporosis can also develop in children with JIA who are not treated with systemic glucocorticoids.
2. Puberty, especially after the age of 15, represents a critical period for osteoporosis development in children with JIA.
3. Key markers associated with osteoporosis development in children with JIA include non-infectious disease triggers, involvement of cervical joints at onset, involvement of more than 3 joint groups at onset, gait disturbances, high

Table 2. Model for predicting osteoporosis development in children with JIA

Indicator	Value	Diagnostic coefficient
Age, years	5–10	–2.14
	11–14	–1.65
	15–18	2.10
Non-infectious disease trigger	No	–1.42
	Yes	4.90
Involvement of cervical joints at disease onset	No	–0.36
	Yes	5.76
Number of affected joint groups at disease onset	1–2	–1.30
	More than 3	6.21
Gait disturbances	No	–1.46
	Yes	3.31
Joint contractures	No	–1.79
	Yes	4.92
Disease activity on the JADAS-27	0–7	–0.61
	8–14	0.01
	15–21	4.56
Functional status on the CHAQ	0–0.33	–3.34
	0.34–0.66	7.78
	0.67–1.00	6.99
ESR, mm/h	2.00–16.33	–1.53
	16.34–30.66	8.87
C-reactive protein	Normal	–0.29
	Higher	3.92
Eosinophils, %	1.00–2.67	–0.71
	2.68–4.33	–0.71
	4.33–6.00	5.32
Red blood cells, 10 ¹² /L	3.66–4.20	–0.23
	4.21–4.74	–4.40
	4.75–5.29	4.22
Ionized calcium (Ca ²⁺), mmol/L	0.99–1.11	6.99
	1.12–1.22	0.00
	1.23–1.34	0.00
Calcidiol, ng/mL	4.20–23.60	3.16
	23.60–43.00	0.01
Osteocalcin, ng/mL	0.37–2.12	0.19
	2.13–3.00	6.02
Parathyroid hormone, pg/mL	13.90–53.60	–3.98
	53.61–93.30	6.81

scores on JADAS-27 and CHAQ, signs of systemic inflammatory processes, including ESR above 16 mm/h.

4. To calculate the probability of developing osteoporosis, it is recommended to use the prognostic model developed by us for children with JIA.

References

1. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*. 2014 Mar;81(2):112-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.003.
2. Costello R, McDonagh J, Hyrich KL, Humphreys JH. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in the United Kingdom, 2000–2018: results from the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 30;61(6):2548-2554. doi: 10.1093/rheumatology/keab714.
3. Kotecki M, Gietka P, Posadzy M, Sudol-Szopińska I. Radiographs and MRI of the Cervical Spine in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Cross-Sectional Retrospective Study. *J Clin Med*. 2021 Dec 11;10(24):5798. doi: 10.3390/jcm10245798.
4. Di Marcello F, Di Donato G, d'Angelo DM, Breda L, Chiarelli F. Bone Health in Children with Rheumatic Disorders: Focus on Molecular Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Int J Mol Sci*. 2022 May 20;23(10):5725. doi: 10.3390/ijms23105725.
5. Roth J, Bechtold S, Borte G, Dressler F, Girschick HJ, Borte M. Osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis — a practical approach to diagnosis and therapy. *Eur J Pediatr*. 2007 Aug;166(8):775-84. doi: 10.1007/s00431-007-0484-1.
6. Höglér W, Ward L. Osteoporosis in Children with Chronic Disease. *Endocr Dev*. 2015;28:176-195. doi: 10.1159/000381045.
7. Lim DBN, Moon RJ, Davies JH. Advances in Diagnosis and Management of Childhood Osteoporosis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2022 Dec 1;14(4):370-384. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-8-3.
8. Zhang Y, Milojevic D. Protecting Bone Health in Pediatric Rheumatic Diseases: Pharmacological Considerations. *Paediatr Drugs*. 2017 Jun;19(3):193-211. doi: 10.1007/s40272-017-0219-3.
9. Brabnikova Maresova K. Secondary osteoporosis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Osteoporos*. 2011 Feb 20;2011:569417. doi: 10.4061/2011/569417.
10. Kao KT, Denker M, Zacharin M, Wong SC. Pubertal abnormalities in adolescents with chronic disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jun;33(3):101275. doi: 10.1016/j.beem.2019.04.009.
11. Coury F, Peyruchaud O, Machuca-Gayet I. Osteoimmunology of Bone Loss in Inflammatory Rheumatic Diseases. *Front Immunol*. 2019 Apr 3;10:679. doi: 10.3389/fimmu.2019.00679.
12. Skubica P, Husakova M, Dankova P. In vitro osteoclastogenesis in autoimmune diseases — strengths and pitfalls of a tool for studying pathological bone resorption and other disease characteristics. *Heliyon*. 2023 Nov 3;9(11):e21925. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e21925.
13. Stawicki MK, Abramowicz P, Góralczyk A, Młyńczyk J, Kondratiuk A, Konstantynowicz J. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients Treated for Juvenile Idiopathic Arthritis and Potential Role of Methotrexate: A Preliminary Study. *Nutrients*. 2022 Apr 14;14(8):1645. doi: 10.3390/nu14081645.
14. Athanassiou L, Kostoglou-Athanassiou I, Koutsilieris M, Shoenfeld Y. Vitamin D and Autoimmune Rheumatic Diseases. *Biomolecules*. 2023 Apr 21;13(4):709. doi: 10.3390/biom13040709.
15. Fasihi M, Samimi-Badabi M, Robat-Jazi B, Bitarafan S, Moghadasi AN, et al. Immunoregulatory Effects of the Active Form of Vitamin D (Calcitriol), Individually and in Combination with Curcumin, on Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) of Multiple Sclerosis (MS) Patients. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2024 Apr 1. doi: 10.2174/0118715230293847240314073359.
16. Root AW, Levine MA. One half-century of advances in the evaluation and management of disorders of bone and mineral metabolism in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2023 Jan 13;36(2):105-118. doi: 10.1515/jpem-2022-0624.

Received 08.03.2024

Revised 18.03.2024

Accepted 29.03.2024 ■

Information about author

Oleksii Makoviichuk, Pediatrician, PhD Student, Assistant at the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: dmiproped@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-4641-8838

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

Маковійчук О.А.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Маркери, асоційовані з розвитком остеопорозу в дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит

Резюме. Актуальність. Метою проведеного дослідження було вивчення асоціації рівня мінералізації кісткової тканини в дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), із різними екзогенними та ендогенними факторами. **Матеріали та методи.** Групу дослідження становили 162 дитини із ЮІА. Визначали загальноанамнестичні, клінічні дані, особливості лікування ЮІА, активність патологічного процесу оцінювали за шкалою Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-27), стан здоров'я дітей — згідно зі шкалою The Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), виконували загальний аналіз крові з підрахунком швидкості осідання еритроцитів, біохімічний аналіз (С-реактивний білок, загальний та іонізований кальцій), застосовували інструментальні (ультразвукова денситометрія, рентген та ультразвукове дослідження суглобів) методи. Рівень остеокальцину, 25(ОН)D, паратгормону в сироватці крові визначали методом імуноферментного

аналізу на аналізаторі ER500 (Sinnova, КНР). **Результати.** За результатами нашого дослідження, остеопороз спостерігався в 19 (11 дівчаток та 8 хлопчиків) із 162 дітей, хворих на ЮІА, що становить 11,7 %. Практично втричі частіше остеопороз відзначався при поліартриті (73,7 %), ніж при олігоартриті (26,3 %) ($p < 0,05$). **Висновки.** Остеопороз може розвиватися в дітей з ЮІА, які не отримують терапію системними глюкокортикоїдами. Основними маркерами, асоційованими з розвитком остеопорозу в дітей із ЮІА, є тригери захворювання неінфекційної природи, ураження шийних суглобів у дебюті, більше 3 уражених груп суглобів у дебюті, порушення ходи, високі показники за шкалами JADAS-27 та CHAQ, ознаки системного запального процесу, зокрема підвищення швидкості осідання еритроцитів.

Ключові слова: діти; остеопороз; ювенільний ідіопатичний артрит

УДК 616.345:616.5-008.87-053.4:615.2

Шарікадзе О.В.

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

Важливість контролю рівня сахарози при виборі антигістамінної терапії в дітей

Резюме. Стаття присвячена обговоренню можливостей лікування алергічних захворювань у дітей. Автори приділили детальну увагу лікарським формам, які є найбільш поширеними в педіатрії, а саме сиропам. Підкреслено, що при призначенні лікарських засобів у формі сиропів у педіатрії слід звертати увагу на вміст у них сахарози. Переважна більшість сиропів має високий вміст цього компонента. На даний час на українському фармацевтичному ринку наявний препарат дезлоратадину під торговельною назвою Елізіум у вигляді перорального розчину, який взагалі не містить барвників і цукру і, відповідно, має мінімальні ризики розвитку несприятливих побічних реакцій при збереженні високої ефективності препарату.

Ключові слова: Н1-антигістамінні препарати; дезлоратадин; Елізіум

Протягом 10 останніх років значно зросла поширеність алергічних захворювань: щодо деяких з них вона має тенденцію до стабілізації (наприклад, немає зростання кількості пацієнтів з алергічним ринітом у країнах Європи та США). Щодо інших — навпаки. Так, харчова алергія, астма й atopічний дерматит захоплюють нові географічні території та зберігають тенденцію до збільшення кількості хворих. Формування інвалідності, значний вплив на якість життя, значні економічні витрати — основні причини того, що Всесвітня організація охорони здоров'я включила алергічну патологію до трійки розладів, яким слід запобігати і які треба контролювати у XXI столітті [1].

Пошук нових можливостей лікування алергічних захворювань є важливою складовою забезпечення їх контролю. Препарати, що використовуються, повинні забезпечувати відсутність симптомів захворювання і мати високий профіль безпеки з огляду на необхідність їх тривалого використання.

Одними з перших запропонованих ліків, які відповідали цим вимогам, стали блокатори H1-гістамінових рецепторів. Вони служать зворотними агоністами H1-рецептора гістаміну і блокують його ефекти. Сучасна класифікація поділяє антигістамінні препарати відповідно до зайнятості H1-рецепторів мозку на неседатив-

ні та седативні групи. На фармацевтичному ринку нині існує велике різноманіття блокаторів H1-рецепторів гістаміну. Їх відрізняють різноманітні хімічні структури, фармакокінетичні особливості й потенціал взаємодії між ліками і продуктами харчування. Але потребам необхідної безпеки й високої ефективності більше відповідають антигістамінні препарати другого покоління (неседативні). Історично розробка H1-антигістамінних препаратів другого покоління відбулася в 1980-х роках, що революціонізувало терапію алергії через відсутність або лише мінімальний седативний потенціал [2, 3]. Лікарські форми цих препаратів є виключно пероральними і, безперечно, мають покращену ефективність, безпеку, добрі фармакологічні й фармакокінетичні характеристики. Неседативні антигістамінні препарати схвалені FDA для тривалого використання й лікування цілої низки захворювань, переважна більшість яких пов'язані з алергією: алергічний риніт і кон'юнктивіт, алергічні дерматологічні реакції, синусити, кропив'янки, ангіонабряк, atopічний дерматит та інші [4].

Досить складно лікувати алергію, тому що в пацієнта, який має особливості імунної відповіді, що стосуються реакцій гіперчутливості, ліки також можуть бути причиною алергічної реакції. На жаль, антигістамінні

не є винятком. Але важливо пам'ятати, що у випадках розвитку несприятливих побічних реакцій, пов'язаних з ліками, переважна більшість їх стосується не хімічної сполуки, яка чинить основну лікувальну дію, а складових, що забезпечують органолептичні якості препарату. Тому в даній статті хочеться зупинитися не на особливостях хімічної будови препаратів, а на тих лікарських формах, у яких вони частіше використовуються, приділивши увагу одній з найбільш поширених форм у педіатрії — рідким лікарським формам.

Дослідження, проведене дослідниками Каліфорнійського університету й опубліковане в журналі *Annals of Internal Medicine*, виявило, що рідкі лікарські форми препаратів у лікуванні гострих респіраторних захворювань були більш ефективними, ніж таблетки. Однак воно також виявило, що таблетки зручніші та дають менше побічних ефектів, ніж препарати в рідкій формі.

Якщо повернутися до проблеми лікування алергічної патології з позиції ризику розвитку несприятливих реакцій на ліки, то призначення антигістамінних препаратів у вигляді рідкої лікарської форми має декілька значних недоліків, які варто враховувати перед тим, як обирати саме такі варіанти лікування. Особливо це стосується дітей.

По-перше, це речовини, що створюють смак, аромат і колір. Отже, зупинимося на солодкому смаку, який забезпечується наявністю в сиропі цукрів. На думку експертів ESPGHAN і NASPGHAN, споживання цукрів, особливо підсолоджених напоїв, що містять калорійні підсолоджувачі (тобто сахарозу, кукурудзяний сироп з високим вмістом фруктози, концентрати фруктових соків), європейськими дітьми і підлітками перевищує кількість, вказану в поточних рекомендаціях. Це викликає занепокоєння, тому що підвищує ризик надмірної ваги/ожиріння і карієсу зубів, може призвести до недостатнього надходження поживних речовин і зменшення різноманітності раціону і може бути пов'язано з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинним ризиком та іншими наслідками для здоров'я [5].

По-друге, колір сиропу і його аромат формують штучні барвники (E100-E180), які належать до харчових добавок. Вони роблять ліки візуально привабливішими, але можуть спровокувати розвиток алергічних реакцій. Побічні реакції на харчові добавки (гіперчутливість) можуть виникати через імунологічні й неімунологічні механізми. Неімунологічні реакції іноді називають харчовою непереносимістю. Поширеність побічних реакцій на харчові добавки в загальній популяції низька, за оцінками, вона становить ~1–2 % у дітей і 1 % у дорослих. У дітей з алергією вони зустрічаються частіше (2–7 %).

Клінічні реакції варіюють від легких до тяжких і можуть включати шкірні й нешкірні симптоми. Шкірні симптоми можуть включати почервоніння, свербіж, висипання, кропив'янку й ангіонабряк. Нешкірні симптоми можуть включати ринорею, кашель, нудоту і блювання, рефлюкс або печію, спазми в животі, діарею або запор і анафілактичний шок. Іноді реакції на харчові добавки можуть сприяти загостренню існуючого захворювання, наприклад спалаху atopічного дерматиту (екземи) або астми. Основним лікуванням є уникнення виявлених добавок. Пацієнтам з підвищеною чутливістю рекомендується перевіряти списки інгредієнтів на етикетках харчових продуктів, а також ліків і косметики [6–8].

Чи всі рідкі форми є однаковими? На це питання може відповісти цікаве дослідження, проведене українськими вченими, результати якого опубліковано в тезах XXIII Національної наукової конференції «Проблеми науки та технологій, пошук інноваційних рішень», яка нещодавно проводилася в Німеччині, м. Мюнхен [9].

Об'єктом дослідження стали фармацевтичні препарати у формі сиропу, що належить до групи «Антигістамінні засоби для системного застосування» (ATX R06A X27), а саме сиропи, що містять дезлоратадин (0,5 мг/мл): сироп Еріус, сироп Едем, сироп Алердез, сироп Лоратадин-Здоров'я. У поданій роботі визначали вміст сахарози в наведених вище сиропів методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовому й видимому діапазоні. Кількісні результати дослідження, які наведено в табл. 1, показали наявність високого вмісту сахарози в усіх поданих зразках.

Одержані результати показали, що кількісний вміст сахарози в досліджених сиропів в 1 мл знаходиться в діапазоні 400–520 мг. Тобто, наприклад, якщо сироп з вмістом сахарози 500 мг/1 мл призначений дитині 6–7 років, то одна доза (5 мл) добавляє до раціону дитини 2,5 г доданих цукрів, що становить до 14 % добової норми (18–20 г) згідно з рекомендаціями ESPGHAN. Ситуація з дітьми до 2 років ще складніша, оскільки вживання доданих цукрів взагалі не рекомендується ESPGHAN для цієї вікової групи.

У той же час на українському фармацевтичному ринку є препарат дезлоратадину під торговельною назвою Елізіум у вигляді перорального розчину, який взагалі не містить барвників і цукру і, відповідно, має мінімальні ризики розвитку несприятливих побічних реакцій при збереженні високої ефективності препарату.

Висновки, які можна зробити під час аналізу літератури щодо використання лікарських форм у вигляді сиропів у дітей з алергічною патологією, такі:

— необхідно забезпечити ретельний контроль складових різних лікарських форм, які будуть у подальшому реєструватися в Україні;

Таблиця 1. Кількісний вміст сахарози в сиропів дезлоратадину

Кількісний вміст сахарози (мг) в 1 мл фармацевтичного препарату				
Назва	Сироп Еріус	Сироп Едем	Сироп Алердез	Сироп Лоратадин-Здоров'я
Результати за серіями	520,68 ± 0,38	499,35 ± 0,56	406,11 ± 0,56	405,46 ± 0,97
	521,77 ± 0,56	499,68 ± 0,56	403,51 ± 0,97	–

— для пацієнтів з алергією краще обирати препарати, до складу яких не входять цукри й барвники або їх кількість є мінімально допустимою.

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

Список літератури

1. Tsoi LC et al. Progression of acute-to-chronic atopic dermatitis is associated with quantitative rather than qualitative changes in cytokine responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:1406–1415. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.047.
2. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, Itahashi K., Okubo K. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. *Int J Mol Sci.* 2019;20. [PMC free article] [PubMed]
3. Brozek JL et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:466–476. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Farzam K, Sabir S, O'Rourke MC. Antihistamines. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538188>.

5. Fidler Mis N, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M et al. Sugar in Infants, Children and Adolescents: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2017;65(6):681–696.

6. Food Standards Agency. Approved additives and E numbers [Internet]. Updated February 15, 2022. <https://www.food.gov.uk/business-guidance/approved-additives-and-e-numbers>.

7. Why do we need them? Safeway Healthy Living Publication issued by Safeway Nutritional Advisory Service, Aylesford, Kent, United Kingdom

8. Ortolani C, Bruinjeel Koomen C, Bengtsson U, Wuthrich B et al. Controversial aspects of adverse reactions to food. *Allergy.* 1999;54:27–45.

9. Оральні розчини VS сиропи антигістамінної дії в педіатричній практиці: фактор сахарози. XXIII International Scientific and practical conference «Problems of Science and Technology: the Search for Innovative Solutions». 15–17.05.2024, Munich, Germany.

Отримано/Received 09.03.2024

Рецензовано/Revised 19.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 29.03.2024 ■

Information about author

Olena Sharikadze, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Dermatovenereology, Allergology, Clinical and Laboratory Immunology, Director of the Institute of Postgraduate Education, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: derma-nmapo@ukr.net, ipo@nuozu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7656-2307>

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.V. Sharikadze

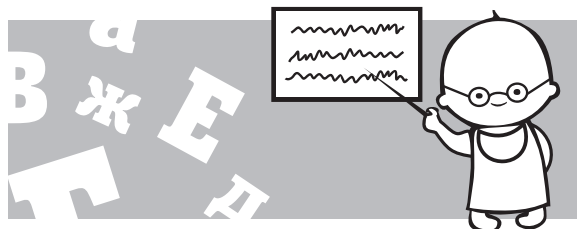
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Importance of sucrose level control when choosing antihistamine therapy in children

Abstract. The article discusses treatment options for allergic diseases in children. The authors paid detailed attention to the dosage forms that are most common in pediatrics, namely syrups. It is emphasized that when prescribing medicines in the form of syrups in pediatrics, attention should be paid to their sucrose content. Most syrups have a high content of this component. Currently on the

Ukrainian pharmaceutical market there is a desloratadine preparation under the trade name Elizium in the form of an oral solution, which does not contain dyes and sugar at all and, accordingly, has minimal risks of developing adverse reactions along with maintaining the high effectiveness.

Keywords: H1-antihistamines; desloratadine; Elizium



УДК 614.252.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.3.2024.1695>Бекетова Г.В.¹, Волосовець О.П.², Горячева І.П.¹, Солдатова О.В.¹, Салтанова С.Д.²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Сучасні підходи до підготовки педіатра та оцінки його професійної компетентності: вітчизняний та американський досвід

Резюме. У статті обговорюються питання щодо ефективної підготовки студентів/лікарів-педіатрів та оцінки їх компетентностей з урахуванням особливостей педіатричної допомоги в сучасних умовах. На сьогодні педіатри, використовуючи низку інноваційних технологій, щоденно надають допомогу більшій, ніж раніше, кількості пацієнтів, із затратою на професійне спілкування значно меншого часу. Вказане певною мірою нівелює у педіатрів бажання піклуватися про дітей, оскільки за таких умов втрачається мистецтво спілкування з пацієнтом та членами його родини. У статті надані рекомендації щодо досвіду американських навчальних закладів стосовно ефективного усунення комунікативних проблем у студентів/резидентів-педіатрів з пацієнтом, членами його родини, колегами, описані методи, що допомагають засвоїти принципи культурного та ефективного професійного спілкування для поліпшення розуміння психології дитини і членів її сім'ї в контексті концепції сімейної медицини. Надана інформація стосовно ключових підходів до формування основних компонентів професіоналізму в педіатричній практиці на додипломному та післядипломному етапі навчання педіатрів, колегіальності, вирішення питання конфлікту інтересів у розрізі співпраці з представниками фармацевтичної індустрії.

Ключові слова: педіатри; професійна діяльність; стосунки лікар — пацієнт/батьки; вирішення конфліктів; колегіальність; конфлікт інтересів

Вступ

Останніми роками у всьому світі багато уваги приділяється ефективній підготовці сучасного педіатра з урахуванням реалій педіатричної практики та викликів сьогодення [4, 2, 27, 28]. Адже від якості підготовки дитячого лікаря залежить і якість надання своєчасної та ефективної медичної допомоги дітям. Традиційно професійна підготовка педіатра зосереджена на отриманні основних фундаментальних знань з медицини дитинства. Водночас надзвичайно важливим є засвоєння практичних навичок, етичних засад та необхідних компетенцій щодо шанобливого і чуйного спілкування педіатра з пацієнтами, батьками та його колегами як основи ефективної професійної діяльності [1, 11]. На

думку більшості вітчизняних та іноземних здобувачів вищої медичної освіти, які вивчають педіатричні дисципліни, саме опануванню практичних навичок та симуляційних методик має приділятися у медичних університетах найбільше уваги [27, 28].

Мета: аналіз сучасних принципів підготовки дитячих лікарів у США та Україні на засадах практично-орієнтованого та компетентнісного підходу.

Матеріали та методи

Проведена оцінка нормативної бази і практичних та етичних засад підготовки дитячих лікарів у США та Україні. Використані методи системного підходу та узагальнення.

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Бекетова Галина Володимирівна, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, кафедра педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: docbeketova59@gmail.com; tel.: +380 (97) 487-48-00
For correspondence: Halyna V. Beketova, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Department of Pediatrics, Child Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorogozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: docbeketova59@gmail.com; phone: +380 (97) 487-48-00

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

Результати та обговорення

Навчання та оцінка професіоналізму є ключовими компонентами медичної освіти й необхідні для формування професійної ідентичності майбутнього лікаря [19].

Дуже важливим аспектом професійної діяльності педіатра є високий рівень довіри суспільства до цієї професії [25]. Саме тому для формування високопрофесійного дитячого лікаря необхідне:

- використання чітких стандартів (посібники з клінічної практики, засновані на оцінці доказів);
- прийняття персональної та колективної відповідальності за дотримання стандартів;
- ефективне медичне регулювання на місцях, що ґрунтується на оцінці якості роботи;
- процес безперервного професійного навчання та впровадження швидких стратегій боротьби з лікарськими помилками, оскільки педіатр повинен не тільки ефективно комунікувати та швидко діяти, а й вміти визнавати свої помилки, які є очікуваними у повсякденній практиці прийняття рішень, заснованих на судженнях [3, 15, 29].

Підготовка висококваліфікованого дитячого лікаря у світі — кропіткий і системний процес, що має низку важливих складових. Серед практичних навичок, які має досконало опанувати педіатр, одне з провідних місць посідає мистецтво спілкування з дитиною та її батьками/опікунами. Адже саме зі збору анамнезу лікар має почати огляд пацієнта. І вчити майбутнього лікаря навичкам комунікації для досконалого їх опанування повинні у закладах як додипломної, так і післядипломної медичної освіти [1, 8, 17]. Тут важливими елементами навчання є навичка активного слухання під час збору анамнезу і уміння використовувати засади Калгарі-Кембриджської моделі медичної консультації від її початку до збору інформації, огляду, пояснення, планування подальшого обстеження та завершення консультації.

З цією метою студенти/інтерни/резиденти-педіатри повинні засвоїти принципи й основи культурної та ефективної професійної комунікації для поліпшення розуміння психології дитини і членів її сім'ї в контексті концепції родинної медицини та місця дитячого лікаря у первинній ланці надання медичної допомоги дитячому населенню.

Більшість резидентів-педіатрів у США вважають себе достатньо впевненими в основних комунікативних навичках (інтерв'ювання, вислуховування, встановлення взаєморозуміння, демонстрація турботи та співчуття), але тільки половина з них або менше були впевнені в семи більш складних комунікативних навичках: здатності обговорювати проблеми кінця життя, говорити з дітьми про серйозні хвороби, повідомляти так звані погані новини, спілкуватися з тяжким пацієнтом та його батьками, культурної поінформованості/чутливості, розуміння як психосоціальних аспектів, так і точок зору пацієнтів. І лише деякі лікарі повідомили про наявність відповідних програм підтримки для навчання цих навичок [20]. Доречно зазначити, що в українські навчальні плани 6-річної додипломної підготовки педіатрів та лікарів загальної практики відповідні на-

вчальні дисципліни щодо основ спілкування лікаря з дитиною та її батьками були включені тільки недавно.

На відміну від України у США окрема додипломна підготовка зі спеціальності «Педіатрія» в університетах не проводиться. Вона зосереджена у післядипломній резидентурі тривалістю до 3 років зі значною кількістю суміжних практик і ротаційних циклів. А у цілому тривалість післядипломної підготовки дитячого лікаря у США з урахуванням отримання «вузької» педіатричної спеціальності після резидентури може тривати до 6–7 років. Зазначимо, що згідно з Единбурзькою декларацією (1988) було рекомендовано у кожному університеті, де проводиться підготовка лікарів, створити автономні педіатричні департаменти або факультети зі своїми адміністраціями та лабораторіями задля поліпшення підготовки педіатрів.

Тривалість же первинної спеціалізації (інтернатури) зі спеціальності «Педіатрія» в Україні становить лише 2 роки (з них навчання інтерна в університеті триває лише 0,5 року). Програма розрахована на 114 кредитів ЄКТС і включає необхідний обсяг знань та практичних навичок, що потрібні лікарю-педіатру для самостійної роботи. На наш погляд, ця тривалість має бути збільшена не менш ніж у 2 рази, оскільки сучасний обсяг медичних знань і практик украї складно вкласти у ці обмежені строки післядипломної підготовки.

Нині ж до 90 % наших випускників визначаються щодо продовження навчання в інтернатурі з обраною спеціальністю [1]. Це дуже важливо для країни, з огляду на суттєвий дефіцит медичних кадрів і потребу у якісно підготовлених лікарях в умовах війни, що триває третій рік, та пандемії COVID-19, що вкрай негативно вплинули на стан здоров'я населення, особливо дітей. Зазначене покладає особливі завдання саме на післядипломний етап підготовки лікарів, що завершує етап їх первинної лікарської спеціалізації в інтернатурі.

Для реалізації сучасних підходів до підготовки дитячого лікаря у зобов'язання закладів вищої медичної освіти США входять:

- розвиток академічної компетентності — адекватна, сучасна академічна підготовка студентів/резидентів-педіатрів для забезпечення їх конкурентоспроможності та відповідальності;
- моделювання належної поведінки педіатрів із використанням відповідних систем або стандартів, що лежать в основі професійної діяльності, міждисциплінарне співробітництво, повага і партнерство з дітьми та членами їх родини, гуманні умови праці;
- комфортні умови для навчання — активна участь у практичних заняттях, належні умови навчання;
- справедливий процес оцінювання професійних навичок, зокрема педагогічних, прямий контроль проміжних оцінок у разі виникнення проблем [4].

Такі ж вимоги висувуються в українських ліцензійних та акредитаційних документах щодо запровадження у закладах вищої освіти викладання спеціальності 228 «Педіатрія». Додамо, що, на наш погляд, важливою складовою підготовки дитячого лікаря має бути кваліфікований і креативний викладацький корпус медичних університетів та сучасне лікувально-діагностичне

оснащення закладів охорони здоров'я, що є базами для інтернатури.

При навчанні педіатрів викладачі повинні змоделювати ту професійну поведінку, яку вони прагнуть показати своїм слухачам. Однак останнім часом у США як неформальні, так і офіційні програми навчання резидентів стають дедалі складнішими. Тому можливостями для моделювання професійної поведінки педіатра є умови роботи в поліклініці, біля ліжка хворого, консультування по телефону, а також вміння правильно оформляти амбулаторні та стаціонарні картки пацієнта. Без сумніву, здатність чітко і правильно документувати медичну інформацію є однаково важливою, як і усне спілкування з членами сім'ї, пацієнтом, лікарями та іншими спеціалістами. І один, і другий напрями професійної діяльності потребують постійного вдосконалення [8]. З нашої точки зору, ще однією важливою ланкою підготовки майбутнього дитячого лікаря має бути досконале опанування сучасних інформаційних технологій і баз сучасних медичних знань (Up To Date, Medscape CME Pediatrics, QxMD Medical Apps тощо).

Для того щоб допомогти лікарям поліпшити свої навички стосовно ведення документації, Американською академією педіатрії (AAP) створені методичні рекомендації у вигляді спеціально розробленого акроніму **OL FACTORY**:

- O** — original (оригінальний),
- L** — legible (розбірливий),
- F** — factual (фактичний),
- A** — accurate (акуратний),
- C** — consistent (послідовний),
- T** — timely (своєчасний),
- O** — objective (об'єктивний),
- R** — rational (раціональний),
- Y** — yours (твій) [7].

Однак що стосується комунікативних навичок, викладачі повинні їх показувати студентам/педіатрам-резидентам на власному прикладі і бути в змозі продемонструвати, яким чином можна справлятися з труднощами, що виникають у спілкуванні з пацієнтами, медичним персоналом або колегами; ефективно та коректно розмовляти з хворими, членами їх сімей, представниками медичної спільноти; чесно визнавати свої помилки; протистояти неналежній практиці колег; а також пояснювати батькам, у чому причина недостатньо ефективного ведення пацієнта. Наставники різними способами повинні допомогти слухачам засвоїти професійні та гуманістичні цінності, відповідні погляди і професійну поведінку [4]. У цілому нині для отримання лікарської ліцензії у США необхідно скласти спеціальний іспит з медичної англійської мови та навичок комунікації — OET Medicine.

Однак, згідно з даними низки публікацій, часто студенти і резиденти в США можуть бути під впливом так званого прихованого навчального плану (те, чому вони навчаються (як у хорошому, так і у негативному сенсі), спостерігаючи щоденну поведінку медичних працівників та копіюючи її, зокрема і негативні моменти) [24]. У випадках, коли педіатри поведуться не відповідно до

етичних норм, у них формується враження, що в медицині нібито бракує цілісності [19]. З іншого боку, у американських колег викликає велике занепокоєння ситуація, коли педіатри мовчать, спостерігаючи неналежну поведінку колег. Це означає, що для них така ситуація є прийнятною, і тому можливість для обговорення цієї проблеми просто втрачається.

Ось чому студентів та резидентів у США заохочують та радять їм оцінювати роботу не тільки своїх колег, а й професорсько-викладацького складу з точки зору викладання етики, професійних знань та міжособистісних стосунків. Окрім цього, професорсько-викладацький склад також заохочує оцінювати роботу один одного з позицій професіоналізму та академічної продуктивності, що, зрештою, допомагає підвищити якість навчання студентів/резидентів-педіатрів [17].

Для студентів перших курсів у плані формування засад професіоналізму були важливими такі складові: самоврядування та орієнтація на пацієнта, етика та професійна репутація, надійність, самосвідомість та самовдосконалення, імідж, компетентність, навчання протягом усього життя та чесність. Для студентів другого курсу у цьому ж контексті превалювали: якості «хорошого лікаря», відповідальність, етика, інновації та самовдосконалення і навіть неупередженість. Така самоідентифікація та організація атрибутів у всеосяжну ментальну модель професіоналізму відкривають вікно в активну реконструкцію професійної ідентичності студентів на перших етапах медичної освіти [19].

На сьогодні не викликає сумніву, що для досягнення ефективності в практиці педіатрії такі поняття, як чуйність, турбота та співчуття, мають вирішальне значення. Студенти та резиденти повинні вміти оцінювати емоційні, духовні і практичні аспекти хвороби та бути обізнаними щодо її впливу на стан хворих дітей і членів їх родин [16].

Важливо навчити студентів/резидентів важливості контексту та взаємодії при догляді за пацієнтами, ознайомити їх з реальними практиками спілкування з пацієнтом, сім'єю та лікарем з використанням методів, заснованих на діалозі, для посилення рефлексивного навчання. Задля цього кожен з студентів п'ять разів на рік зустрічається з родиною, один із членів якої страждає на тяжке хронічне захворювання [12].

Доведено, що лікарі часто визначають свою професійну місію з точки зору лікування недуги, тобто з'ясовуючи процес її перебігу (анамнез хвороби) і проявляючи до хворої дитини та її батьків співпереживання і розуміння. Тому перед викладачами стоїть практичне питання: а як саме навчити студента/резидента чуйності, небайдужості та турботи стосовно пацієнта?

Для цього розроблена низка сучасних як загальних, так і більш цілеспрямованих технологій, що можуть бути використані у формуванні професійних навичок педіатра.

Загальні технології включають:

- обговорення своїх особистих вражень у малих групах [13, 14];
- участь у конференціях;

— навички, що набуті при тривалому досвіді роботи з сім'ями, у яких є пацієнти із хронічними захворюваннями [12].

Більш цілеспрямованими методами є:

- моделювання ролей;
- обговорення проблеми віч-на-віч з викладачем та пацієнтом чи членами його родини;
- більш ретельний нагляд (спостереження) за взаємодією лікарів із сім'єю в стресових ситуаціях та через сеанси зворотного зв'язку.

Окрім цього, використовують:

- технології, що базуються на впливі на батьків, колишніх пацієнтів, їхніх братів та сестер за допомогою групових дискусій;
- участь у роботі групи підтримки;
- робота у форматі великих груп;
- приклади так званих стандартних пацієнтів у навчальних центрах;
- рольові ігри під наглядом викладача [23].

Ще однією життєво важливою практичною навичкою для педіатра є вміння управляти стресом, дбати про свій не тільки фізичний, але й емоційний стан та запобігати формуванню професійного вигорання [21]. Доведено, що ті лікарі, які вміють задовольнити свої особисті потреби, краще розуміють та підтримують своїх пацієнтів і членів сімей у їх потребах [22], проявляючи до них емпатію, співчуття та співпереживання [20].

Загальноприйнятим у процесі навчання є те, що від студентів/резидентів завжди очікують справедливо-го ставлення до пацієнтів, членів їх родин, медичного персоналу та колег. У свою чергу, і до студентів/резидентів мають ставитись справедливо в рамках освітньої системи згідно з чіткими критеріями та безпечним й ефективним механізмом для оскарження, наприклад, оцінки, з якою вони не згодні. У цьому плані допомога та персональні консультації у процесі навчання є дуже важливими. Однак ті студенти/резиденти, які, незважаючи на консультації та підтримку викладачів і керівників навчальних програм, не засвоїли належним чином професійні навички, не виконали свій навчальний план та не склали іспити, відповідно, не отримують сертифікат/диплом, що дає їм право на відповідну практичну діяльність.

Тепер у США наголошується на важливості розробки спільних міжпрофесійних стратегій для досягнення спільних цілей щодо поліпшення догляду за пацієнтами у госпіталях із широким залученням до цього резидентів. Передусім увага загострюється на безпеці пацієнтів, належному нагляді, професіоналізмі та загальній якості надання медичної допомоги в середовищі формуючого клінічного навчання лікарів [17].

Ще одним аспектом засвоєння професійних компетенцій педіатра є здатність ефективно працювати в команді [26]. Педіатри повинні сприймати один одного та інших фахівців системи охорони здоров'я чесно та шанобливо у шоденній взаємодії з позицій колегіальності, оскільки належний догляд за пацієнтом залежить від ефективного функціонування всієї мультидисциплінарної команди [5]. Такі ж норми взаємоповаги та колегіальності передбачені в Етичному кодексі лікаря

України, що був затверджений з'їздом Всеукраїнського лікарського товариства у 2009 році.

Медицина, право та соціальні цінності не є статичними. Перегляд етичних принципів медицини та їх застосування у нових обставинах є необхідним [5]. На сьогодні в педіатрії та медицині загалом існує ще одна важлива та дуже делікатна проблема, коли лікарі не бажають повідомляти про колег, чії дії не відповідають професійним стандартам. Неналежне виконання стандартів може бути пов'язане з різними причинами, як-от стрес, професійне вигорання, фізична або ментальна хвороба, смерть близької людини, хронічна втома та інші.

У таких випадках є ризик недостатньої уваги до деталей та нездатність одразу сприйняти інформацію, що вимагає активного втручання з боку колег, оскільки на карту поставлена безпека і навіть життя пацієнтів. Тому дотримання стандартів надання медичної допомоги пацієнтам повинно виконуватися дуже ретельно, оскільки педіатри часто виступають у ролі експертів, коли їх викликають до суду для надання свідчень, особливо у випадках підозри у жорстокому поводженні з дитиною або ж неналежного виконання стандартів лікування.

Як свідок-експерт або свідок факту, педіатр має етичні зобов'язання надати чесну та об'єктивну інформацію і не повинен брати зобов'язання за межами своєї галузі експертизи. У разі, коли медична недбалість стає предметом суперечки, свідок-експерт є ключовою фігурою для забезпечення справедливого судового розгляду як для лікаря, так і для пацієнта та його сім'ї. Американською академією педіатрії сформульовані рекомендації для педіатрів, які забезпечують свідчення експерта-свідка у випадках медичної недбалості [18]. Надійні, об'єктивні та чіткі свідчення експерта, правдивий аналіз стандартів догляду є вкрай важливими у тих педіатричних випадках, коли думкою присяжних можуть маніпулювати за допомогою співчуття до потерпілих дітей та їх родин. Таку ж практику викладання засад конфліктології у медичному середовищі доцільно використати при післядипломній підготовці дитячих лікарів в Україні.

У своїй практичній діяльності педіатри іноді отримують спеціальні маркетингові стимули (подарунки від представників індустрії охорони здоров'я), що може певною мірою впливати на клінічну об'єктивність лікаря [10, 30]. Американська медична асоціація нещодавно створила керівництво (яке схвалила і ААР) для навчання лікарів і представників індустрії охорони здоров'я щодо того, які подарунки є прийнятними. Воно не забороняє подарунки прямо, але пропонує 7 основних рекомендацій щодо їх доречності [6]:

— будь-який подарунок повинен спочатку нести у собі користь для пацієнтів (наприклад, освіта для поліпшення догляду за пацієнтами) і не повинен перевищувати певного значення;

— особисті подарунки мінімальної вартості повинні стосуватися роботи лікаря (наприклад, ручки, блокноти);

— зустрічі мають бути присвячені просуванню спільними зусиллями наукової та освітньої діяльності;

— оплата за проведення конференції має бути ухвалена її спонсорами, а не індивідуальними учасниками;

— кошти не повинні прямо чи опосередковано йти на оплату проїзду, проживання чи інших особистих витрат лікаря, який відвідує конференцію, зокрема на компенсацію за час лікаря;

— припустимі стипендіальні фонди, доки відбір студентів/резидентів проводиться академічним навчальним закладом;

— ніякі подарунки не повинні прийматися, якщо є якісь неясні моменти.

Водночас Американський коледж лікарів [22] суворо заборонив прийняття всіх типів індивідуальних подарунків, проявів гостинності, подорожей та коштів від індустрії охорони здоров'я. І в цьому плані Американська асоціація студентів-медиків зайняла жорстку принципову позицію та підтримала пряму заборону будь-яких подарунків та матеріальних заохочень. Невдавано ініційована кампанія за свободу від фармацевтики (PharmFree Campaign) закликає студентів-медиків дати обіцянку не приймати ні грошей, ні подарунків, ні проявів гостинності від фармацевтичної індустрії; шукати неупереджені джерела інформації, уникати конфлікту інтересів у своєму навчанні та медичній практиці [9]. Варто зазначити, що у вітчизняному законодавстві теж передбачені подібні заходи щодо уникнення лікарями конфлікту інтересів у їх професійній практиці.

Висновки

Отже, все вищенаведене свідчить про наявність у США ефективної та дієвої системи підготовки студентів/резидентів-педіатрів, що дає можливість комплексно та послідовно розвивати їх основні професійні компетенції, комунікативні та етичні навички, які служать їм свого роду моральним компасом у цей непростий час, наповнюють їх бажанням забезпечувати якісну медичну допомогу пацієнтам, заради якої лікарі навчаються та будують свою професійну кар'єру у легальній співпраці з іншими представниками медичної спільноти. Саме до таких стандартів має наближатись вітчизняна педіатрична освіта.

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

Інформація про фінансування. Фінансування дослідження проводилося коштом НДР кафедри педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Код державної реєстрації 0119 U 100944.

Внесок авторів. Бекетова Г.В. — концепція та дизайн, збір матеріалу та аналіз, написання тексту, редагування; Волосовець О.П. — концепція та дизайн, написання тексту; Солдатова О.В., Салтанова С.Д. — збір матеріалу та аналіз; Горячева І.П. — написання тексту.

Список літератури

1. Бекетова Г.В., Волосовець О.П., Горячева І.П., Солдатова О.В., Назар О.В. Етичні стандарти в педіатрії: хто такий «хороший педіатр»? *Здоров'я дитини*. 2023. Т. 18. № 4. С. 63-69. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.4.2023.1604>.

2. Бекетова Г.В., Волосовець А.П., Науменко О.М., Кривопустов С.П., Волосовець А.А., Кузьменко А.Я., Черній Е.Ф., Дзюба О.Л. Кадрові ресурси педіатричної охорони здоров'я України. *Педіатрія. Східна Європа*. 2022. Т. 10. № 1. С. 175-182. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.1.022>.

3. Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Положення про систему безперервного професійного розвитку медичних та фармацевтичних працівників» від 14.07.2021 № 725 (набрала чинності 01.01.2022).

4. American Board of Pediatrics. Education and Training Committee. Teaching, Promoting and Assessing Professionalism Across the Continuum: A Medical Educator's Guide. Accessed April 26, 2017. <https://www.abp.org/professionalism-guide>.

5. Sulmasy LS, Bledsoe TA; ACP Ethics, Professionalism and Human Rights Committee. American College of Physicians Ethics Manual: Seventh Edition. *Ann Intern Med*. 2019 Jan 15;170(2_Suppl):S1-S32. doi: 10.7326/M18-2160. PMID: 30641552.

6. American Medical Association. Ethical guidelines for gifts to physicians from industry. Available at: www.ama-assn.org/ama/pub/category/5689.html. Accessed April 26, 2007.

7. American Academy of Pediatrics. Medical Liability for Pediatricians. Berger JE, Dietschel CH Jr, eds. 6th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2004.

8. Berwick DM. Postgraduate education of physicians: professional self-regulation and external accountability. *JAMA*. 2015 May 12;313(18):1803-4. doi: 10.1001/jama.2015.4048. PMID: 25965216.

9. Brody H. The company we keep: why physicians should refuse to see pharmaceutical representatives. *Ann Fam Med*. 2005 Jan-Feb;3(1):82-5. doi: 10.1370/afm.259. PMID: 15671196; PMCID: PMC1466797.

10. Brown SR. Physicians Should Refuse Pharmaceutical Industry Gifts. *Am Fam Physician*. 2021 Oct 1;104(4):348-350. PMID: 34652114.

11. Gathright M. Critical Synthesis Package: Professionalism Mini-Evaluation Exercise (P-MEX). MedEdPORTAL; 2014. Available from: <https://www.mededportal.org/publication/9929>.

12. Gaver A, Borkan JM, Weingarten MA. Illness in context and families as teachers: a year-long project for medical students. *Acad Med*. 2005 May;80(5):448-51. doi: 10.1097/00001888-200505000-00007. PMID: 15851454.

13. Hudon C, Fortin M, Haggerty JL, Lambert M, Poitras ME. Measuring patients' perceptions of patient-centered care: a systematic review of tools for family medicine. *Ann Fam Med*. 2011 Mar-Apr;9(2):155-64. doi: 10.1370/afm.1226. PMID: 21403143; PMCID: PMC3056864.

14. Johnson J, Panagioti M. Interventions to Improve the Breaking of Bad or Difficult News by Physicians, Medical Students, and Interns/Residents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Academic Medicine*. 2018;93(9):1400-1412. ISSN 1040-2446. <https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000002308>.

15. Li H, Ding N, Zhang Y, Liu Y, Wen D. Assessing medical professionalism: A systematic review of instruments and their measurement properties. *PLoS One*. 2017 May 12;12(5):e0177321. doi: 10.1371/journal.pone.0177321. PMID: 28498838; PMCID: PMC5428933.

16. Mayer JD, Salovey P, Caruso DR, Cherkasskiy L. Emotional intelligence. In RJ Sternberg & SB Kaufman (Eds.). *The Cambridge handbook of intelligence* (pp. 528-549). Cambridge University Press; 2011. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511977244.027>.

17. Myers JS, Nash DB. Graduate medical education's new focus on resident engagement in quality and safety: will it transform the culture of teaching hospitals? *Acad Med*. 2014 Oct;89(10):1328-30. doi: 10.1097/ACM.0000000000000435. PMID: 25054414.

18. Narang SK, Paul SR; Committee on medical liability and risk management. Expert Witness Participation in Civil and Criminal Proceedings. *Pediatrics*. 2017 Mar;139(3):e20164122. doi: 10.1542/peds.2016-4122. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28219964.
19. Reimer D, Russell R, Khallouq BB, Kauffman C, Hernandez C, Cendán J, Castiglioni A. Pre-clerkship medical students' perceptions of medical professionalism. *BMC Med Educ*. 2019 Jul 1;19(1):239. doi: 10.1186/s12909-019-1629-4. PMID: 31262283; PMCID: PMC6604300.
20. Rider EA, Volkan K, Hafler JP. Pediatric residents' perceptions of communication competencies: Implications for teaching. *Med Teach*. 2008;30(7):e208-17. doi: 10.1080/01421590802208842. PMID: 18777421.
21. Roy S, Shah MH, Ahluwalia A, Harky A. Analyzing the Evolution of Medical Ethics Education: A Bibliometric Analysis of the Top 100 Cited Articles. *Cureus*. 2023 Jul 5;15(7):e41411. doi: 10.7759/cureus.41411. PMID: 37416085; PMCID: PMC10321571.
22. Shapiro J, Nixon LL, Wear SE, Doukas DJ. Medical professionalism: what the study of literature can contribute to the conversation. *Philos Ethics Humanit Med*. 2015 Jun 27;10:10. doi: 10.1186/s13010-015-0030-0. PMID: 26122270; PMCID: PMC4484639.
23. Stave EA, Greenberg L, Hamburger E, Ottolini M, Agrawal D, Lewis K, Barber JR, Bost JE, Harahsheh AS. An educational intervention to facilitate appropriate subspecialty referrals: a study assessing resident communication skills. *BMC Med Educ*. 2022;22:533. Published online 2022 Jul 9. doi: 10.1186/s12909-022-03592-4.
24. Wayne Shelton W, Campo-Engelstein L. *Confronting the Hidden Curriculum: A Four-Year Integrated Course in Ethics and Professionalism Grounded in Virtue Ethics*. Chapter. First Online: 27 October 2022.
25. Walsh Kieran. *Professionalism*. 2017. DOI: 10.13140/RG.2.2.21382.16968; <https://www.researchgate.net/publication/313845977>. Professionalism Presentation.
26. van Schaik SM, O'Brien BC, Almeida SA, Adler SR. Perceptions of interprofessional teamwork in low-acuity settings: a qualitative analysis. *Med Educ*. 2014 Jun;48(6):583-92. doi: 10.1111/medu.12424. PMID: 24807434.
27. Volosovets OP, Vigovska OV, Ulishchenko VV, Beketova GV, Kryvopustov SP, Kuzmenko AY, et al. Workshop as a modern innovative training technology pediatric and family doctors. *Medical Education*. 2021;2(0):109-116. DOI: 10.11603/me.2414-5998.2021.2.12397.
28. Volosovets OP, Lurin IA, Naumenko OM, Volosovets AO, Kryvopustov SP. Current challenges for the health care system due to the lack of medical staff and the continuous professional development of doctors. *Wiad Lek*. 2022;75(5 pt 1):1136-1139. doi: 10.36740/WLek202205115. PMID: 35758491.
29. Woolf K, Page M, Viney R. Assessing professional competence: a critical review of the Annual Review of Competence Progression. *J R Soc Med*. 2019 Jun;112(6):236-244. doi: 10.1177/0141076819848113. Epub 2019 May 24. PMID: 31124405; PMCID: PMC6552391.
30. Zaki NM. Pharmacists' and physicians' perception and exposure to drug promotion: A Saudi study. *Saudi Pharm J*. 2014 Dec;22(6):528-36. doi: 10.1016/j.jsps.2014.02.008. Epub 2014 Mar 6. PMID: 25561865; PMCID: PMC4281594.

Отримано/Received 06.03.2024

Рецензовано/Revised 16.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.03.2024 ■

Information about authors

Halyna V. Beketova, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Department of Pediatrics, Child Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorogozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: docbeketova59@gmail.com; phone: +380 (97) 487-48-00; <https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>

Olexandr P. Volosovets, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics No 2, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: avolosovets@gmail.com; phone: +380 (50) 900-49-56; <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>

Iryna P. Horiacheva, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Child Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorogozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: rutenia@ukr.net; phone: +380 (67) 209-15-44; <https://orcid.org/0000-0001-6666-5775>

Oxana V. Soldatova, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Child Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorogozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: osoldatova097@gmail.com; phone: +380 (67) 287-06-90; <https://orcid.org/0000-0002-9283-5691>

Svitlana D. Saltanova, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics No 2, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: saltanovas@ukr.net; phone: +380 (96) 696-141; <https://orcid.org/0000-0002-4828-9339>

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. Funding of the study was carried out at the expense of NDR of the Department of Pediatrics, Child Neurology and Medical Rehabilitation of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine. State registration code 0119 U 100944.

Authors' contribution. H.V. Beketova — concept and design, material collection and analysis, writing text, editing; O.P. Volosovets — concept and design, writing text; O.V. Soldatova, S.D. Saltanova — material collection and analysis; I.P. Horiacheva — writing text.

H.V. Beketova¹, O.P. Volosovets², I.P. Horiacheva¹, O.V. Soldatova¹, S.D. Saltanova²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Modern approaches to the training of pediatricians and assessment of their professional competences: domestic and American experience

Abstract. In the article, issues related to the effective training of students/pediatricians and assessment of their competencies are discussed, taking into account the specifics of pediatric care in modern conditions. Nowadays, pediatricians are using a number of innovative technologies and provide daily assistance to a larger number of patients than before, with much less time spent on professional communication. To a certain extent, this reduces the desire of pediatricians to take care of children, because under such conditions, the art of communicating with a patient and his family members is lost. The article provides recommendations on the experience of American educational institutions regarding the effective elimination of communication problems between students/

pediatric residents and a patient, members of his family, and colleagues. It describes methods that help learn the principles of cultural and effective professional communication in order to improve understanding of the psychology of a child and his family members in the context of the family medicine. Further, information is provided regarding the key approaches to the formation of the main components of professionalism in pediatric practice at the undergraduate and postgraduate stages of the training of pediatricians, collegiality, resolving issues of conflict of interests in the context of cooperation with representatives of the pharmaceutical industry.

Keywords: pediatricians; professional activity; doctor-patient/parent relationship; conflict resolution; collegiality; conflict of interests



УДК 616.36-003.8-008.9-056.7:575.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.3.2024.1696>

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Генетична схильність до метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки

Резюме. Літературний огляд присвячений висвітленню питання щодо генетичних факторів ризику, що мають зв'язок з розвитком метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП). Генетичні обстеження людини виявили 132 гени, серед яких 32 локуси міцно пов'язані з патогенезом МАЖХП. Встановлено, що ризик розвитку МАЖХП несуть однонуклеотидні варіанти різних генів, продукти яких беруть участь у ліпідному, вуглеводному обміні, підтриманні окиснювально-відновного стану, розвитку запалення й фіброзу тканини печінки, тобто є компонентами МАЖХП-реактому. Автори навели детальний перелік генетичних факторів, окремо виділивши серед них ті, що впливають на ризик виникнення МАЖХП та безпосередньо метаболічно асоційованого стеатогепатиту й фіброзу печінки. Автори акцентували, що саме однонуклеотидні варіанти генів протеїну 3, що містить пататин-подібний фосфоліпазний домен, трансмембранного протеїну 6 — члена суперродини 2 і 17 β -гидроксистероїд-дегідрогенази 13-го типу характеризуються найбільш високим ступенем асоціації з МАЖХП ($BP > 1,6$) порівняно з однонуклеотидними варіантами інших генів, ідентифікованих за допомогою досліджень генних асоціацій. Поєднання декількох поліморфізмів збільшує ризик розвитку і тяжкого перебігу МАЖХП. Адитивний стеатогенний ефект однонуклеотидних варіантів генів протеїну 3, що містить пататин-подібний фосфоліпазний домен, і трансмембранного протеїну 6 — члена суперродини 2, ймовірно, обумовлений посиленням експресії генів, що беруть участь у ліпогенезі *de novo*. Автори наголошують на необхідності оцінки генетичного ризику МАЖХП, що має включати молекулярно-генетичні дослідження на ранньому етапі обстеження.

Ключові слова: метаболічно асоційована жирова хвороба печінки; генетичні фактори ризику; ожиріння; діти

Вступ

Згідно з даними генеалогічних та генетичних досліджень, ймовірність розвитку і характер перебігу метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП) має генетичну зумовленість. Продемонстровано, що стеатоз і фіброз печінки є успадкованими ознаками [1–3]. У хворих, родичі першої лінії яких страждали на цироз печінки, пов'язаний з МАЖХП, ризик розвитку фіброзу печінки був у 12,5 раза вищим, ніж в осіб без спадкової схильності [4]. Ступінь ризику розвитку вираженого фіброзу у пробандів першої лінії спорідненості не залежить від статі та наявності цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [5].

Генетичні дослідження людини виявили кілька генетичних варіантів, значно пов'язаних з МАЖХП.

Встановлено, що ризик розвитку МАЖХП детермінують однонуклеотидні варіанти (single nucleotide variants — SNV) різних генів, продукти яких беруть участь у вуглеводному і ліпідному обміні, підтриманні окиснювально-відновного стану, розвитку запалення і фіброзу тканини печінки, тобто є компонентами МАЖХП-реактому [6].

Спадкові захворювання, які проявляються розвитком стеатозу печінки, асоційовані зі 132 генами, серед яких 32 локуси пов'язані з патогенезом МАЖХП. Генетичні поліморфізми більшою мірою сприяють стеатогенезу печінки, ніж інсулінорезистентності та фіброзу [7]. Генетичні порушення є основними факторами розвитку МАЖХП в осіб із нормальною масою тіла [8].

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Нікуліна Анна Олександрівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; тел.: +380 (99) 978-16-59

For correspondence: Anna Nikulina, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +380 (99) 978-16-59

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

Генетичні фактори, що впливають на ризик виникнення метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки

Велика частина SNV, асоційованих з виникненням МАЖХП, ідентифікована в генах, що беруть участь в обслуговуванні ліпідних краплин (lipid droplets — LD), включно з генами: протеїну 3, що містить пататин-подібний фосфоліпазний домен (patatin-like phospholipase domain-containing 3 — *PNPLA3*); транс-

мембранного протеїну 6 — члена суперродини 2 (transmembrane 6 superfamily member 2 — *TM6SF2*); регулятора глікокінази (glucokinase regulator — *GCKR*); протеїну 7, що містить домен мембранозв’язаної О-ацилтрансферази (membrane bound O-acyltransferase domain-containing 7 — *MBOAT7*), пов’язаної з імунною системою ГТФази М (immunity related GTPase M — *IRGM*); 17b-гідроксистероїд-дегідрогенази 13-го типу (17b-Hydroxysteroid dehydrogenase type 13 — *HSD17B13*) тощо (табл. 1) [9, 10].

Таблиця 1. Однуклеотидні генетичні варіанти, що асоційовані з МАЖХП

Ген	Функція протеїну	Варіант	Фенотип	Джерело
1	2	3	4	5
Поширені SNV				
PNPLA3	Гідроліз тригліцеридів	rs738409 C>G	↑ МАЖХП, МАСГ, фіброз	[11–13]
		rs2896019 T>G	↑ МАЖХП	[14, 15]
		rs6006460 G>T	↓ МАЖХП	[16]
TM6SF2	Регуляція секреції ліпопротеїнів	rs58542926 C>T	↑ МАЖХП, МАСГ, фіброз	[17, 18]
GCKR	Регуляція ліпогенезу <i>de novo</i>	rs1260326 C>T, rs780094 C>T	↑ МАЖХП, МАСГ, фіброз	[19, 20]
IRGM	Регуляція ліпогенезу <i>de novo</i>	rs10065172	↑ МАЖХП	[21]
MBOAT7	Регуляція обміну фосфоліпідів	rs641738 C>T	↑ МАЖХП, фіброз	[22]
HSD17B13	Регуляція біогенезу, зростання та деградації LD, перетворення ретинолу в ретиноєву кислоту	rs72613567 T>TA, rs6834314 A>G, rs9992651 G>A	↓ МАСГ, фіброз	[23, 24]
SNV, що рідко зустрічаються				
AGXT2	Мітохондріальна амінотрансфераза, яка бере участь у метаболізмі L-аланіну шляхом трансамінування	rs2291702 T>A,C	↓ фіброз	[25]
APOC3	Входить до складу ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ)	rs2854116	↑ МАЖХП	[26]
ATGR1	Регуляція артеріального тиску	rs2276736 A>G/T, rs3772630 T>A/C, rs3772627 A>G	↑ МАЖХП, фіброз	[27]
ELOVL2	Синтез довголанцюгових жирних кислот	rs2236212 G>C	↑ МАЖХП	[28]
GATAD2A	Репресор транскрипції р66-альфа	rs4808199 G>A	↑ МАЖХП	[29]
HMOX1	Гемоксигеназа 1	rs2071746 A>T	↑ МАСГ	[30]
KLB	Протеїн KLB опосередковує зв’язування фактора росту фібробластів 21 (fibroblast growth factor 21 FGF21) з рецептором фактора росту фібробластів (FGF receptor — FGFR)	rs7674434 T>G, rs12152703 G>T, rs17618244 G>A	↑ МАЖХП	[31]
LPIN1	Регуляція ліпідного обміну, транскрипції РНК-полімерази II	rs13412852 C>T	↓ МАЖХП, МАСГ, фіброз	[32]
LYPLAL1	Бере участь у депальмітоїлюванні білків	rs12137855 C>T	↑ МАЖХП	[33]
MARC1	Забезпечує активність зв’язування іонів молібдену, активність зв’язування кофактора молібдоптерину і активність оксидоредуктази, діючи на інші сполуки азоту як донор.	rs2642438 A>C	↓ тяжкість МАЖХП	[34]

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5
	Сприяє активності нітритредуктази. Бере участь у клітинній детоксикації сполук азоту; процесах обміну нітратів і біосинтезу оксиду азоту			
MTTP	Перенесення тригліцеридів	rs2306986	↑ МАЖХП	[35]
PARVB	Актин-зв'язуючий білок, пов'язаний з фокальними контактами	rs5764455 A>C/G	↑ МАЖХП	[36]
PEMT	Бере участь у синтезі холіну та мембрани гепатоцитів, секреції жовчі та ЛПДНЩ	rs7946 C>T	↑ МАЖХП	[37]
PPARGC1A	Регуляція енергетичного обміну	rs8192678 G>A	↑ МАЖХП, МАСГ	[38]
		rs2290602 G>T		[39]
PPP1R3B	Регуляція метаболізму жовчних кислот	rs4240624 G>A/C	↓ МАЖХП	[40]
		rs61756425 G>T	↑ МАЖХП	[41]
REPIN1	Ініціація реплікації хромосомної ДНК	Делеція	↑ МАЖХП	[42]
SAMM50	Транспортування білків через зовнішню мембрану мітохондрій	rs3761472 A>G	↑ МАЖХП, МАСГ	[43]
		rs738491 C>T	↑ МАЖХП	[44]
		rs2143571 G>A	↑ МАЖХП	[45]
SOD2	Контроль над окиснювально-відновним статусом	rs4880 A>G	↑ МАЖХП, фіброз	[46]
TRIB1	Інгібує фактор ChREBP, що пригнічує експресію ліпогенних генів і зменшує секрецію ЛПДНЩ, таким чином знижуючи накопичення ліпідів у печінці	rs17321515 A>G,T	↑ МАЖХП	[47]
UCP3	Роз'єднувальний білок	rs1800849 C>T	↑ МАСГ	[48]
UGT1A1	Уридин-5-дифосфоглюкуронозилтрансфераза 1A1	rs10929303 C>T	↑ МАСГ	[49]

Примітки: AGXT2 — ген аланін-гліоксилатамінотрансферази 2 (alanine-glyoxylate aminotransferase 2); APOC3 — ген аполіпопротеїну C3 (apolipoprotein C3); ATGR1 — ген рецептора ангіотензину II типу 1 (angiotensin II receptor type 1); ELOVL2 — ген елонгази жирних кислот (ELOVL fatty acid elongase 2 — ELOVL2); GATAD2A — ген протеїну 2A, що містить домен цинкового пальця GATA (GATA zinc finger domain containing 2A); HMOX1 — ген гемоксигенази-1 (heme oxygenase-1); KLB — ген протеїну β-Klotho (β-Klotho); LPIN1 — ген ліпіну 1 (lipin 1); LYPLAL1 — ген протеїну 1, подібного до лізофосфоліпази (lysophospholipase like 1); MARC1 — ген мітохондріального амідоксимвідновлюючого компонента 1 (mitochondrial amidoxime reducing component 1); MTTP — ген білка перенесення мікросомальних тригліцеридів (microsomal triglyceride transfer protein); PARVB — ген бета-парвіну (parvin beta); PEMT — ген печінкової фосфатидилетаноламін N-метилтрансферази (hepatic phosphatidylethanolamine N-methyltransferase); PPARGC1A — ген коактиватора 1α рецептора PPARγ.

Варіант rs738409 гена *PNPLA3* призводить до заміни ізолейцину на метіонін у положенні 148 білка *PNPLA3* (*PNPLA3*^{1148M}) (рис. 2). Мutowаний протеїн *PNPLA3*^{1148M} високорезистентний до протеасомної деградації. Надлишок *PNPLA3*^{1148M} призводить до інактивації тригліцеридліпази жирової тканини та акумуляції жирних кислот у LD гепатоцитів [53].

Варіант rs738409 гена *PNPLA3* є асоційованим зі збільшенням вмісту TAG на поверхні LD, зменшуючи їх оборот та вивільнення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), посилюючи відкладення жиру в клітині [54]. Протеїн *PNPLA3*^{1148M} викликає структурні зміни морфології апарату Гольджі у первинних гепатоцитах людини, включно зі збільшенням ділянок контакту LD з апаратом Гольджі, що призводить до акумуляції

жиру у ліпідних краплях. Крім накопичення LD протеїн *PNPLA3*^{1148M} індукує транскриптомні та протеомні зміни, що супроводжують розвиток МАЖХП [55, 56].

Також протеїн *PNPLA3*^{1148M} індукує запальну реакцію та розвиток фіброзу печінки [57]. Продемонстровано, що надекспресія *PNPLA3*^{1148M} супроводжується фосфорилуванням трансдуктора та активатора транскрипції 3 (transducer and activator of transcription 3 — STAT3) й активацією продукції прозапальних інтерлейкінів IL-1β та IL-6 [58, 59]. Протеїн *PNPLA3*^{1148M} активує зірчасті клітини печінки (hepatic stellate cells — HSC), індукуючи розвиток фіброзу печінки. Відомо, що протеїн *PNPLA3*^{148I} у HSC гідролізує складні ефіри ретинолу, сприяючи його вивільненню з цих клітин. Ретиноева кислота, вивільняючись із HSC, пригнічує

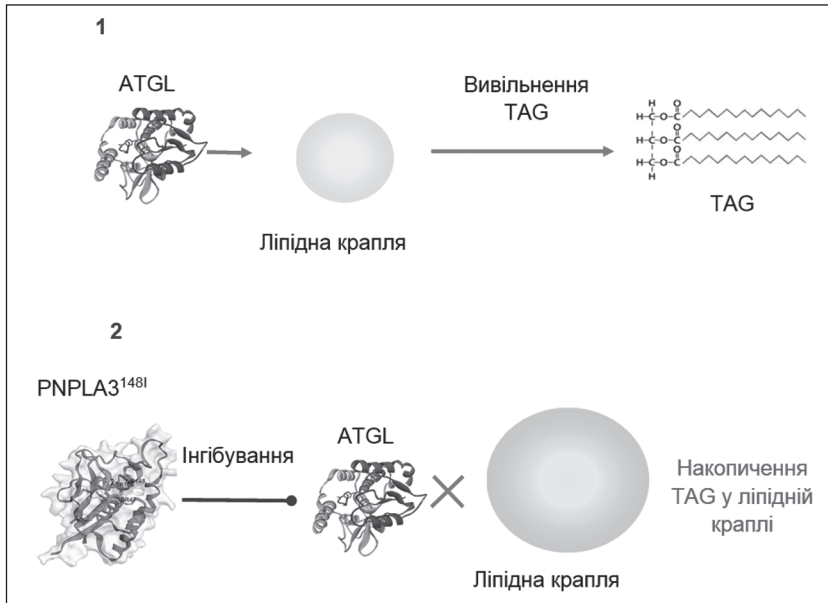


Рисунок 1. Роль протеїну PNPLA3^{148I} дикого типу у підтримці оптимального розміру ліпідних крапель

їх активацію та інгібує проліферацію, міграцію клітин і секрецію хемокінів (рис. 3) [60].

Варіант rs738409 PNPLA3^{148M} призводить до втрати гідролазної активності ADPN і, як наслідок, до акумуляції ефірів ретинолу у HSC. Зниження активності звільнення ретинолу сприяє активації HSC, продукції прозапальних хемокінів CCL2, CCL5, CXCL8, які рекрутують моноцити, Т-лімфоцити, нейтрофіли відповідно. Протеїн PNPLA3^{148M} інгібує секрецію матриксних металопротеїназ та тканинних інгібіторів металопротеїназ HSC, що призводить до розвитку тяжкого фіброзу печінки [61–63]. Зниження гідролітичної активності протеїну PNPLA3 посилює фіброзну відповідь печінкової тканини незалежно від генотипу [64].

Згідно з даними метааналізу, особи, які є носіями мінорного G-алеля, мають на 19 % вищий ризик розвитку МАЖХП (BP = 1,70–3,26), ніж носії мажорного алеля [50, 65].

Варіант rs738409 PNPLA3^{148M} асоційований з високим ризиком як розвитку МАСГ, фіброзу, цирозу

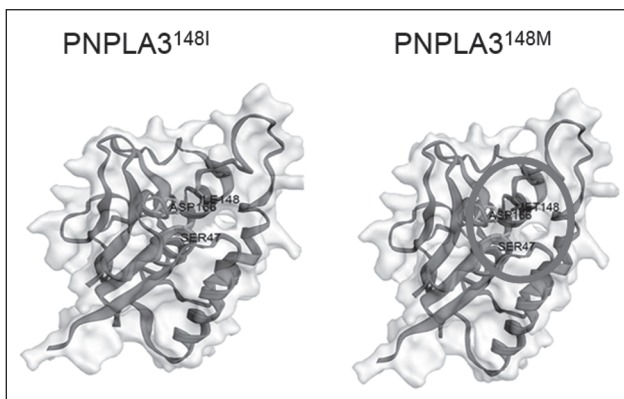


Рисунок 2. Молекулярна структура протеїнів PNPLA3^{148I} та PNPLA3^{148M} [52]

печінки та гепатоцелюлярної карциноми, так і виникнення передчасної смерті [66].

Другим генетичним фактором за значимістю внеску в ризик виникнення МАЖХП є SNV rs58542926 гена *TM6SF2*. Поширеність алеля Т зазначеного SNV досягає у європеоїдів 7,2 %, латиноамериканців — 4,7 %, афроамериканців та китайців — від 1,1 до 3,3 %. Як правило, носії мінорного алеля SNV rs58542926 гена *TM6SF2* мають безсимптомний перебіг МАЖХП, і стеатоз печінки діагностується у них випадково при візуалізації органів черевної порожнини [67–69]. Протеїн *TM6SF2* переважно локалізований в ендоплазматичному ретикулумі клітин тонкого кишечника та печінки і бере участь у внутрішньоклітинній ліпидизації, тим самим запобігаючи розвитку стеатозу печінки [70]. Відомо, що основними постачальниками ліпідів є

кишечник та печінка. Клітини кишечника захоплюють екзогенні ліпіди в люмені та секретують їх у циркулююче русло крові у вигляді хіломікронів. Водночас гепатоцити синтезують ліпіди або абсорбують залишки ліпопротеїдних частинок та вільні жирні кислоти з крові. Гепатоцити секретують ліпіди, попередньо спакуювавши їх у ЛПДНЩ-1, основний переносник TAG із печінки. Протеїн *TM6SF2* бере участь у ліпидуванні ЛПДНЩ, що виникають [71, 72]. Абсолютний або відносний дефіцит протеїну *TM6SF2* супроводжується зниженням секреції TAG з гепатоцитів [73].

Несинонімічний варіант rs58542926 гена *TM6SF2* призводить до заміни глутаміну на лізин у 167-му положенні амінокислотної послідовності, формуючи мутований протеїн *TM6SF2*^{E167K}, який відрізняється низьким рівнем функціональної активності [74]. Частота мінорного алеля Т SNV rs58542926 гена *TM6SF2* зустрічається у 34 % східноазійців, 26 % європейців, 10 % латиноамериканців, 6 % африканців [50]. Експресія протеїну *TM6SF2*^{E167K} призводить до внутрішньоклітинного утримання ЛПДНЩ-1, підвищення вмісту TAG у гепатоцитах та зниження їх рівнів у плазмі. Порушення секреції ЛПДНЩ-1 гепатоцитами пояснює

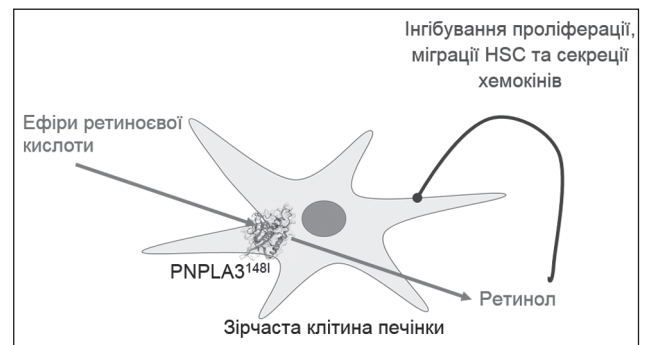


Рисунок 3. Механізм пригнічення зірчастих клітин печінки протеїном PNPLA3^{148I}

як зниження концентрації TAG у сироватці крові, так і відносно низький ризик розвитку серцево-судинних захворювань, пов'язаних з SNV rs58542926 гена *TM6SF2*. Недостатність функціональної активності у мутантного протеїну *TM6SF2*^{E167K} знижує секрецію ЛПДНЩ гепатоцитами, сприяє розвитку стеатозу та фіброзу печінки [75, 76]. Однонуклеотидний варіант rs58542926 гена *TM6SF2* пов'язаний з високим ризиком виникнення МАЖХП (BP = 1,65) [76–78], фіброзу печінки та гепатоцелюлярної карциноми у мишей [80]. Згідно з даними метааналізу, у який були включені дані 44 досліджень (123 800 хворих), алель T SNV rs58542926 гена *TM6SF2* асоційований з підвищеним ризиком розвитку МАЖХП як у дорослих індивідуумів (BP = 1,62; 95% довірчий інтервали (ДІ): 1,40–1,86), так і у дітей (BP = 2,87; 95% ДІ: 1,85–4,46), прогресуванням стеатозу печінки та фіброзу у дорослих [17]. Слід зазначити, що продукція протеїну *TM6SF2*^{E167K} пов'язана з більш високим ризиком розвитку МАЖХП, стеатозу та вираженого фіброзу печінки, але не з активністю запального процесу тканини печінки. Крім того, цей патогенний ефект варіанта E167K більш значний у дітей, ніж у дорослих [81].

Також з високим рівнем ризику виникнення МАЖХП асоційовані поліморфізми rs780094 (інтронний варіант) та rs1260326 (місенс-варіант) гена *GCKR*, rs10065172 гена *IRGM* та rs641738 гена *MBOAT7*, що супроводжуються посиленням ліпогенезу *de novo* [50, 82–84].

Ген *GCKR* кодує регуляторний білок глюкокінази (glucokinase — GCK), який відіграє ключову роль у гомеостазі глюкози, регулюючи надходження глюкози в гепатоцити і активуючи ліпогенез *de novo*. Глюкокіназа є фосфорилазою, яка фосфорилує глюкозу з утворенням глюкозо-6-фосфату як «другого месенджера», який регулює вивільнення інсуліну з β -клітин та глюкагону — з α -клітин підшлункової залози [85] (рис. 4).

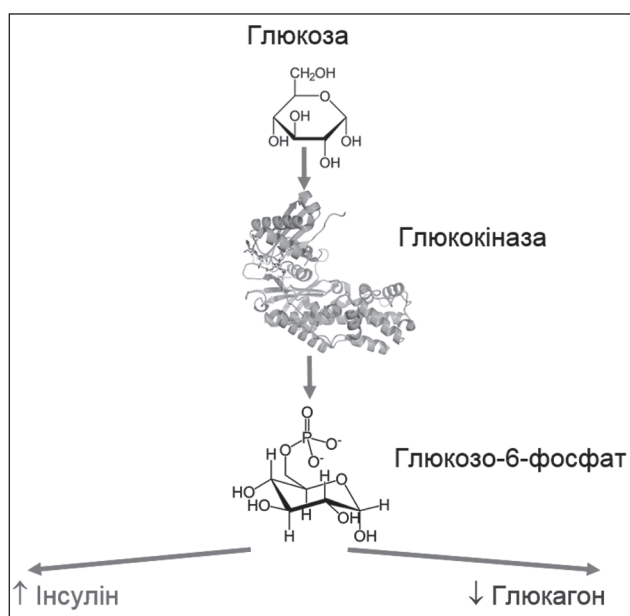


Рисунок 4. Роль глюкокінази в метаболізмі глюкози

Регулюючи активність GCK, протеїн GKRР визначає швидкість утилізації глюкози та ресинтезу ліпідів жиру гепатоцитами. При гіпоглікемії регулятор GKRР зв'язується з GCK і секвеструє її в ядрі клітини, таким чином запобігаючи транслокації GCK у цитоплазму клітини, що супроводжується зниженням активності утилізації глюкози та підвищенням рівня глікемії. У регуляції зв'язування GKRР з GCK беруть участь фруктозо-1-фосфат та фруктозо-6-фосфат. Фруктозо-1-фосфат є природним деградантом комплексу GKRР/GCK, тоді як фруктозо-6-фосфат стимулює зв'язування GKRР з GCK. При гіперглікемії відбувається дисоціація комплексу GKRР/GCK, і GCK транслокується з ядра в цитоплазму клітини, де вона перетворює глюкозу на глюкозо-6-фосфат. Глюкозо-6-фосфат може конвертуватися в глікоген або за допомогою ліпогенезу *de novo* в ліпіді, які акумулюються у гепатоцитах [86, 87]. Протеїн GCKR бере участь у вуглеводному, ліпідному, пуриновому, амінокислотному обміні, у зв'язку з чим зміна його активності може сприяти прогресуванню МАЖХП [88].

Місенс-варіант rs1260326 C>T гена *GCKR* супроводжується заміною пролінового на лейциновий залишок у положенні 446 амінокислотної послідовності протеїну GCKR, формуючи функціонально неповноцінний білок GCKR^{P446L}. Недостатня активність протеїну GCKR^{P446L} супроводжується посиленням гліколізу та ліпогенезу *de novo*. Припускають, що білок GCKR^{P446L} знижує чутливість комплексу GKRР/GCK до дії фруктозо-6-фосфату, полегшуючи дисоціацію GCK від GKRР, що сприяє транслокації GCK у цитоплазму гепатоцитів. Це призводить до збільшення активності гліколізу, ліпогенезу *de novo* та синтезу глікогену. Так, посилення метаболізму глюкози за гліколітичним шляхом призводить до підвищення рівня малоніл-КоА, який, з одного боку, служить субстратом для ліпогенезу *de novo*, а з іншого — лімітує β -окиснення жирних кислот шляхом інгібування мітохондріального переносника жирних кислот карнітинпальмітоїлтрансферази-1, стеатозу печінки та інсулінорезистентності (рис. 5) [89, 90].

Вважають, що підвищена активність GCK супроводжується посиленням поглинання глюкози печінкою, а на тлі високого споживання вуглеводів (глюкози та фруктози) й жирів сприяє збільшенню активності ліпогенезу в гепатоцитах, що зумовлює розвиток МАЖХП [91, 92]. Високий рівень споживання фруктози та сахарози викликає посилення ліпогенезу *de novo* шляхом регулювання експресії ліпогенних генів. У гепатоцитах глюкоза та фруктоза активують активність транскрипційного фактора вуглевод-реагуючого елемент-зв'язуючого білка (carbohydrate response element-binding protein — ChREBP), що призводить до посилення експресії ліпогенних генів, як-от *ACC1*, *FASN*, *ELOVL6* та *SCD1*. Цей процес має вирішальне значення для зберігання енергії у вигляді TAG у гепатоцитах [93, 94]. Також фактор транскрипції ChREBP регулює апетит, уподобання до солодкого, контролюючи фактор зростання фіброblastів 21, який сприяє витратам енергії [95].

Синтез протеїну $GCKR^{P446L}$ супроводжується розвитком стеатозу печінки, підвищенням концентрації загального холестерину, ЛПДНЩ і, меншою мірою, TAG у сироватці крові, зниженням рівня глікемії [91, 96]. Згідно з результатами досліджень «випадок — контроль» та метааналізу, SNV rs780094 і rs1260326 гена $GCKR$ високо асоційовані з підвищеним ризиком розвитку МАЖХП ($BP = 1,37-1,45$) [96–98]. Продемонстровано, що у дітей та підлітків — гомозиготних носіїв мінорного алеля T SNV rs1260326 гена $GCKR$ [99] на 180 % більше ліпідів у тканині печінки та вірогідно вищий рівень ЛПДНЩ у сироватці крові, ніж у гомо-

зиготних носіїв мажорного алеля C. Згідно з результатами GWAS, особи — носії алеля T SNV rs780094 гена $GCKR$ також відрізняються високим вмістом жиру в печінці та ЛПДНЩ у сироватці крові [100]. Алель T SNV rs780094 гена $GCKR$ асоційований з більш тяжким перебігом МАСТ, зумовленим фіброзом печінки, і абдомінальним болем [101].

Протеїн MBOAT7 являє собою лізофосфатидиліто-зитолацилтрансферазу 1, яка специфічна до арахідоноїл-КоА та бере участь у циклі Лендса, ремоделюючи ацильний ланцюг фосфоліпідів шляхом введення арахідонової кислоти в молекулу фосфатидилітозиту.

Цикл Лендса являє собою ремоделювання ацильного ланцюга фосфоліпідів за рахунок двох ферментативних реакцій: 1) деацильовання ненасичених фосфоліпідів, що каталізується фосфоліпазами, і 2) естерифікації жирних кислот у лізофосфоліпіди, що каталізується ацилтрансферазами. Протеїн MBOAT7 додає арахідонову кислоту до фосфатидилітозиту мембран клітини. Активність протеїну MBOAT7 визначає текучість клітинних мембран (рис. 6) [102–104].

Продемонстровано, що нокдаун гена $MBOAT7$, що опосередкований антисмисловими олігонуклеотидами, у гепатоцитах та адипоцитах мишей сприяє розвитку стеатозу печінки, гіперінсулінемії та системної інсулінорезистентності. Делеція гена $MBOAT7$ виключно в адипоцитах експериментальних тварин призводить до розвитку гіперінсулінемії, системної інсулінорезистентності та МАЖХП. На відміну від гепатоцитів, де протеїн MBOAT7 відіграє відносно незначну роль у підтримці фосфатидилітозового пулу, в адипоцитах протеїн MBOAT7 є основним джерелом фосфатидилітозиту, що містить арахідонову кислоту. Вважають, що протеїн MBOAT7 є критичним регулятором гомеостазу фосфатидилітозу жирової тканини [105]. Варіант rs641738 гена $MBOAT7$ зменшує текучість і динамізм мембран, змінюючи перетворення фосфоліпідних ацильних ланцюгів, ініціює ліпогенну програму в гепатоцитах та збільшує кількість вільної арахідонової кислоти в імунних клітинах, що викликає запалення та розвиток фіброзу [106, 107].

Згідно з результатами метааналізу, SNV rs641738 C>T гена $MBOAT7$ високо асоційований з ризиком розвитку та тяжкістю МАЖХП ($BP = 1,2-1,4$) в осіб європейського походження [50, 108]. Також продемонстровано,

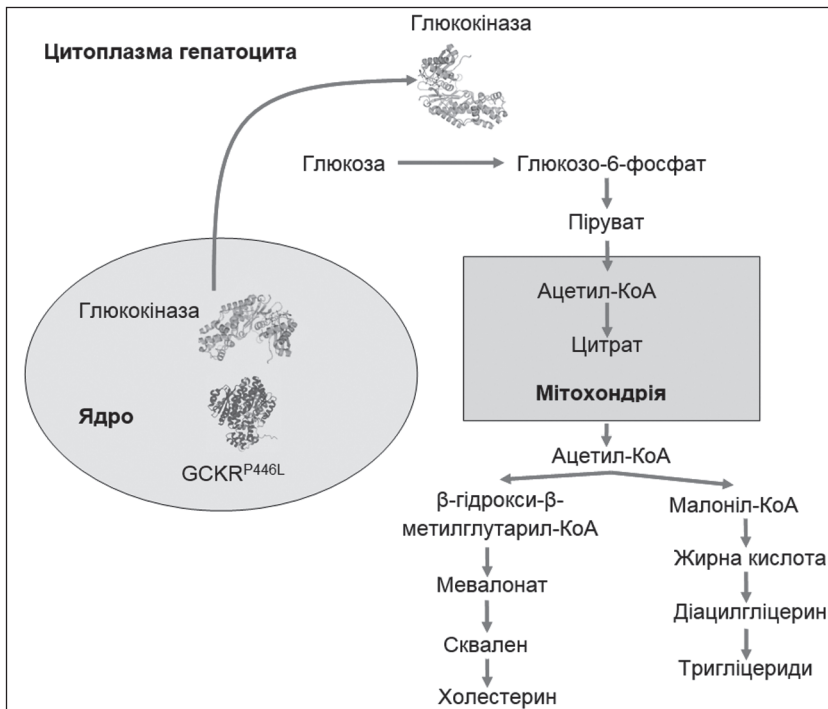


Рисунок 5. Шляхи розвитку стеатозу печінки у носіїв алеля T SNV rs1260326 гена $GCKR$

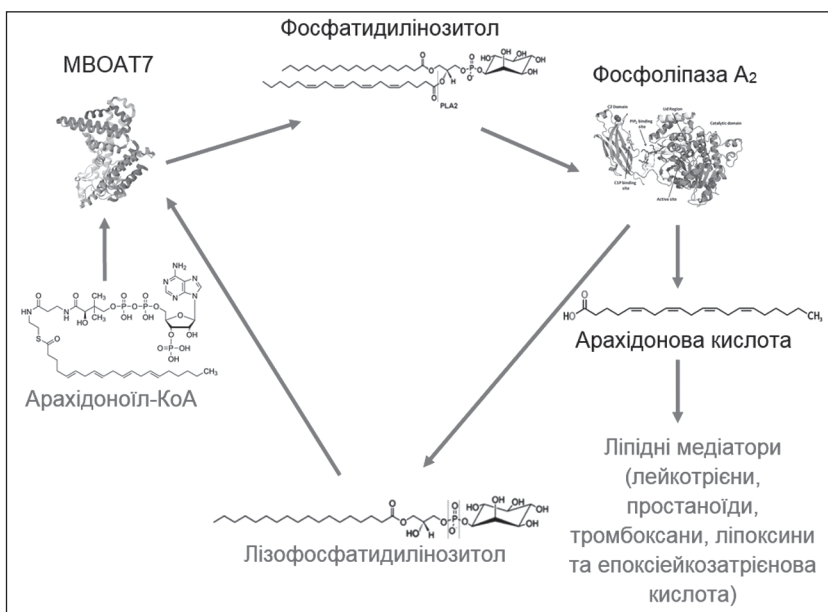


Рисунок 6. Цикл Лендса

що наявність SNV rs641738 C>T гена *MBOAT7* сприяє розвитку фіброзу печінки у чоловіків китайського походження. Водночас SNV rs641738 C>T гена *MBOAT7* знижує ризик виникнення ЦД 2-го типу та інших метаболічних порушень [109].

З розвитком МАЖХП також пов'язані гени, які беруть участь у ліпідному обміні, як-от гени *ELOVL2*, *MTTP* та *LIPIN1* [110, 111].

Сплайсинг-варіант rs72613567 гена *HSD17B13* з втратою функції протеїну та мінорні варіанти SNV rs4240624 гена *PPP1R3B* і rs13412852 гена *LPIN1* асоційовані з низьким ризиком виникнення МАЖХП [101, 112].

Білок HSD17B13 являє собою високоекспресований стероїдперетворюючий фермент, що належить до родини HSD17B, представники якої мають NAD(P)H/NAD(P)⁺-залежну оксидоредуктазну активність і каталізують взаємну конверсію 17-кетостероїдів і 17-гідроксистероїдів. Ферменти HSD17B1, HSD17B2, HSD17B3, HSD17B5, HSD17B6 здійснюють активацію або інактивацію естрогенів та андрогенів, а інші десять представників родини HSD17B беруть участь у метаболізмі жирних кислот, біосинтезі холестерину та синтезі жовчних кислот. Протеїн HSD17B13 вибірково експресується у гепатоцитах і локалізується лише на поверхні LD. Окрім участі в регуляції біогенезу, росту та деградації LD білок HSD17B13 діє як ретинолдегідрогеназа, яка перетворює ретинол на ретиноеву кислоту, а її підвищений рівень тісно пов'язаний з розвитком МАЖХП [113, 114]. Зокрема, продемонстровано, що надекспресія людського гена *HSD17B13* у гепатоцитах мишей протягом 4 днів призводить до прискорення біогенезу LD та надмірного накопичення нейтральних ліпідів у печінці. Також HSD17B13 активує альфа-рецептор X печінки (liver X receptor alpha — LXRα) через SREBP1-залежний механізм, що призводить до розвитку стеатозу печінки [114, 115].

Варіанти rs72613567 T>TA, rs6834314 A>G та rs9992651 G>A гена *HSD17B13*, які призводять до синтезу дисфункціонального білка, асоційовані зі зниженим ризиком розвитку стеатозу печінки й стеатогепатиту [23, 24, 116, 117].

Мінорний варіант rs4841132 G>A гена *PPP1R3B*, який бере участь у регуляції метаболізму жовчних кислот, асоціюється з протекцією стеатозу і фіброзу печінки, але тільки в осіб з високим ризиком МАЖХП, а не в загальній популяції людей [118].

Генетичні фактори, що впливають на розвиток метаболічно асоційованого стеатогепатиту й фіброзу печінки

Розвиток метаболічно асоційованого стеатогепатиту (МАСГ) й фіброзу печінки асоційований з мутаціями генів, продукти яких беруть участь у розвитку оксидативного стресу, запалення, інсулінорезистентності.

Встановлено, що гени деяких молекулярних компонентів про- і антиоксидантної систем, як-от гени *SOD2*, *PPARGC1A*, *HMOX1*, *UGT1A1*, високо асоційовані з розвитком стеатогепатиту при МАЖХП [9, 119].

Численні гени, продукти яких беруть участь у запальному процесі, пов'язані з розвитком МАСГ. Генетичні поліморфізми, які супроводжуються гіперактивацією прозапальних механізмів, пов'язані з прогресуючим перебігом захворювання, а ті, що призводять до зниження активності запальної відповіді, перешкоджають розвитку МАЖХП. Так, однонуклеотидні варіанти генів: rs116454156 G>A гена рецептора вільних жирних кислот 4 (free fatty acid receptor 4 — *FFAR4*), rs35761398 A>G гена канабіноїдного рецептора 2 (cannabinoid receptor 2 — *CNR2*); rs17618244 G>A, генотипи TT SNV rs7674434, rs12152703 гена *KLB* (*KLB* — β-Klotho) — асоційовані з високим ризиком прогресуючого перебігу МАЖХП. Тоді як SNV rs12979860 C>T, rs368234815 TT>deltaG гена інтерферону лямбда 4 (interferon lambda 4 — *IFNL4*) та rs4374383 G>A мієлоїдної-епітеліально-репродуктивної тирозинкінази (MER proto-oncogene, tyrosine kinase — MerTK) асоційовані зі сприятливим перебігом МАЖХП [82].

Активация рецептора *FFAR4*, рецептора 120, пов'язаного з G-білком (GPR120), призводить до пригнічення прозапального фактора транскрипції NF-κB та до ініціації (через PIK3) транспорту глюкози в клітину. Поліморфізм rs116454156, у результаті якого синтезується протеїн *FFAR4*^{R270H} з дефіцитом функціональної активності, супроводжується посиленням активності фактора транскрипції NF-κB, що сприяє розвитку запалення [120, 121]. Водночас гомозиготний генотип мінорного алеля TT SNV rs11187533 C>T гена *FFAR4* асоціюється з більш зниженим рівнем як глюкози, так і печінкових ферментів (аланінамінотрансферази та гамма-глутамілтрансферази) у сироватці у дітей з ожирінням [122].

Мінорний варіант rs35761398 гена канабіноїдного рецептора 2-го типу (cannabinoid receptor type 2 — *CNR2*) також асоційований з розвитком МАСГ, оскільки мутований протеїн *CNR2*^{Q63R} не пригнічує фактор транскрипції NF-κB [9].

Протеїн β-Klotho опосередковує зв'язування фактора росту фібробластів FGF21 з рецептором FGFR [123]. Передача сигналів FGF21-KLB-FGFR бере участь у регуляції різноманітних метаболічно асоційованих внутрішньоклітинних каскадів у гепатоцитах, у тому числі тих, що опосередковують акумуляцію ліпідів. Аallel A SNP rs7670903 гена *KLB* корелює з вищим індексом маси тіла. Частота G-алеля rs7674434 і частота T-алеля rs12152703 гена *KLB* значно вища в осіб з ожирінням та МАЖХП, ніж у людей з ожирінням без МАЖХП. Мінорні алелі варіантів rs7674434 та rs12152703 гена *KLB* асоційовані з вищими рівнями аланінамінотрансферази та гамма-глутамілтрансферази у сироватці крові [124]. Мінорний алель A rs17618244 гена *KLB* асоційований з підвищеним ризиком розвитку балонного й лобулярного запалення та фіброзу печінки і супроводжується більш низьким рівнем протеїну *KLB* у сироватці крові у дітей. Експериментальне пригнічення експресії гена *KLB* у клітинах HepG2 і Huh7 викликає внутрішньоклітинне накопичення ліпідів та підвищення експресії генів p62, ацил-КоА-оксидази 1 (acyl-CoA oxidase 1 — *ACOX1*), довголанцю-

гової ацил-КоА-синтетази 1 (acyl-CoA synthetase long chain family member 1 — ACSL1), IL-1 β та TNF- α [31].

Продемонстровано, що активність запалення і прогресування фіброзу тканини печінки пов'язані з експресією IFN- λ 3 CD163⁺ активованими макрофагами, а інгібування продукції IFN- λ 3 супроводжується менш вираженим ураженням печінки. Рецепторна тирозинкіназа MerTK високо експресується на макрофагах і активується специфічним протеїном 6, який індукує затримку росту клітин (growth arrest specific 6 — GAS6). Вплив ліганда GAS6 на HSC людини підсилює їх міграцію та індукує продукцію проколагену. Активація MerTK сприяє розвитку запалення і фіброзу печінки при МАЖХП. Встановлено, що у хворих з МАЖХП та фіброзом F2–F4 спостерігається надекспресія гена *MerTK* у печінці. Захисний ефект генотипу AA SNV rs4374383 пов'язаний з низькою експресією гена *MerTK* у печінці. Клінічно значущий фіброз (стадії F2–F4) спостерігається у 19 % хворих з генотипом AA порівняно з 30 % хворих з генотипами GG або GA SNV rs4374383 (BP = 0,43; 95% ДІ: 0,21–0,88) гена *MerTK* [125–128].

Розвиток фіброзу печінки при МАЖХП асоціюється з SNV генів протеїну 5, що містить домен фібронектину III типу (fibronectin type III domain-containing 5 — FNDC5), Крупель-подібного фактора 6 (Kruppel like factor 6 — KLF6). Причому SNV rs3480 A>G гена *FNDC5*, який кодує міокін — іризин, що опосередковує фіброгенну активацію і синтез колагену HSC та rs3750861 G>A гена *KLF6*, асоційовані з низьким ризиком розвитку фіброзу у хворих на МАЖХП [129–131]. Імуногістохімічне дослідження тканини печінки хворих з МАЖХП продемонструвало, що підвищена продукція повнорозмірного KLF6 пов'язана з МАЖХП, яка характеризується розвинутим стеатозом і фіброзом. Експресія *KLF6* збільшується під час прогресування стеатозу в стеатогепатит. Однонуклеотидний варіант rs3750861 G>A гена *KLF6* пов'язаний з більш легкою формою МАЖХП [132]. Слід зазначити, що алель A SNV rs3750861 гена *KLF6* пов'язаний зі зниженням розрахунковим значенням швидкості клубочкової фільтрації [133].

Ризик розвитку метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки при поєднанні поліморфізмів асоційованих генів

Поєднання декількох поліморфізмів збільшує ризик розвитку і тяжкого перебігу МАЖХП. Наявність поєднання SNV генів *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GCKR* у 8 разів збільшує полігенний ризик розвитку МАЖХП у дітей з ожирінням. Адитивний стеатогенний ефект SNV генів *PNPLA3* і *TM6SF2*, ймовірно, обумовлений посиленням експресії генів, що беруть участь в ліпогенезі *de novo*. Ліпогенний вплив поліморфізмів *PNPLA3*, *TM6SF2* та *GCKR* пояснює лише на 16,1 % варіації вмісту жиру в печінці. Полігенний вплив SNV генів *PNPLA3*, *TM6SF2* і *HSD17B13* збільшує ризик розвитку цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми [134, 135].

Висновок

Наявність мінорних алелів SNV МАЖХП-асоційованих генів у хворого істотно впливає як на ймовірність виникнення, так і на прогноз перебігу захворювання. Варіанти деяких генів *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GCKR*, *MBOAT7* несуть високий відносний ризик розвитку МАЖХП. Оскільки приблизно у 10–30 % пацієнтів із простим стеатогепатозом розвивається МАСГ, особлива увага приділяється розробці методів ранньої (ще на початковій стадії фіброзу) діагностики МАСГ. Вважають, що оцінка генетичного ризику повинна включати дослідження SNV генів, які продемонстрували найсильнішу та найстійкішу асоціацію з розвитком МАСГ: *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GCKR*, *MBOAT7*. За відсутності результатів дослідження SNV генів, які високо асоційовані з розвитком стеатозу печінки або МАСГ, рекомендується застосування методів глибокого секвенування геному, як-от повноекзомне або повногеномне секвенування, які дозволяють виявити низькочастотні SNV та варіації числа копій (copy number of variants — CNV). Оцінка ризику, що поєднує генотипування з клінічними параметрами, може допомогти клініцистам ефективніше виявляти пацієнтів із МАЖХП, які перебувають у групі ризику розвитку МАСГ, уникаючи проведення біопсії печінки [136].

Подальші дослідження генних асоціацій мають на меті з'ясувати патологічні механізми, що призводять до МАЖХП, виявити нові мішені терапевтичних втручань і поліпшити стратифікацію ризику хворих [50].

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

Список літератури

1. Cui J., Chen C.H., Lo M.T., Schork N., Bettencourt R., Gonzalez M.P., et al.; For The Genetics Of Nafld In Twins Consortium. Shared genetic effects between hepatic steatosis and fibrosis: A prospective twin study. *Hepatology*. 2016 Nov;64(5):1547–1558. doi: 10.1002/hep.28674.
2. Loomba R., Friedman S.L., Shulman G.I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*. 2021 May 13;184(10):2537–2564. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.015.
3. Wajsbrot N.B., Leite N.C., Salles G.F., Villela-Nogueira C.A. Non-alcoholic fatty liver disease and the impact of genetic, epigenetic and environmental factors in the offspring. *World J Gastroenterol*. 2022 Jul 7;28(25):2890–2899. doi: 10.3748/wjg.v28.i25.2890.
4. Caussy C., Soni M., Cui J., Bettencourt R., Schork N., Chen C.H., et al.; Familial NAFLD Cirrhosis Research Consortium. Nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis increases familial risk for advanced fibrosis. *J Clin Invest*. 2017 Jun 30;127(7):2697–2704.
5. Tamaki N., Ahlholm N., Luukkonen P.K., Porthan K., Sharp-ton S.R., Ajmera V., et al. Risk of advanced fibrosis in first-degree relatives of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2022 Nov 1;132(21):e162513. doi: 10.1172/JCI162513.
6. Sookoian S., Pirola C.J. Genetic predisposition in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2017 Mar;23(1):1–12. doi: 10.3350/cmh.2016.0109.
7. Sookoian S., Pirola C.J., Valenti L., Davidson N.O. Genetic Pathways in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights From Systems Biology. *Hepatology*. 2020 Jul;72(1):330–346. doi: 10.1002/hep.31229.

8. Tidwell J., Wu G.Y. Unique Genetic Features of Lean NAFLD: A Review of Mechanisms and Clinical Implications. *J Clin Transl Hepatol*. 2024 Jan 28;12(1):70-78. doi: 10.14218/JCTH.2023.00252.
9. Lin Y.C., Wu C.C., Ni Y.H. New Perspectives on Genetic Prediction for Pediatric Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Front Pediatr*. 2020 Dec 9;8:603654. doi: 10.3389/fped.2020.603654.
10. Sookoian S., Pirola C.J. Genetics in non-alcoholic fatty liver disease: The role of risk alleles through the lens of immune response. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Feb;29(Suppl):S184-S195. doi: 10.3350/cmh.2022.0318.
11. Idilman R., Karatayli S.C., Kabacam G., Savas B., Elhan A.H., Bozdayi A.M. The role of PNPLA3 (rs738409) C>G variant on histological progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Forum*. 2020 Sep 21;1(3):82-87. doi: 10.14744/hf.2020.2020.0023.
12. Meroni M., Dongiovanni P. PNPLA3 rs738409 Genetic Variant Inversely Correlates with Platelet Count, Thereby Affecting the Performance of Noninvasive Scores of Hepatic Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2023 Oct 10;24(20):15046. doi: 10.3390/ijms242015046.
13. Abaturov A., Nikulina A. Role of genetic modification of the PNPLA3 gene in predicting metabolically unhealthy obesity and associated fatty liver disease in children. *Eur J Clin Exp Med*. 2023;21(1):5-13. doi: 10.15584/ejcem.2023.1.1.
14. Kawaguchi T., Shima T., Mizuno M., Mitsumoto Y., Umemura A., Kanbara Y., et al. Risk estimation model for nonalcoholic fatty liver disease in the Japanese using multiple genetic markers. *PLoS One*. 2018 Jan 31;13(1):e0185490. doi: 10.1371/journal.pone.0185490.
15. Ma'ruf M., Irham L.M., Adikusuma W., Sarasmita M.A., Khairi S., Purwanto B.D., et al. A genomic and bioinformatic-based approach to identify genetic variants for liver cancer across multiple continents. *Genomics Inform*. 2023 Dec;21(4):e48. doi: 10.5808/gi.23067.
16. Kubiliun M.J., Cohen J.C., Hobbs H.H., Kozlitina J. Contribution of a genetic risk score to ethnic differences in fatty liver disease. *Liver Int*. 2022 Oct;42(10):2227-2236. doi: 10.1111/liv.15322.
17. Li X.Y., Liu Z., Li L., Wang H.J., Wang H. TM6SF2 rs58542926 is related to hepatic steatosis, fibrosis and serum lipids both in adults and children: A meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 24;13:1026901. doi: 10.3389/fendo.2022.1026901.
18. Pourteymour S., Drevon C.A., Dalen K.T., Norheim F.A. Mechanisms Behind NAFLD: a System Genetics Perspective. *Curr Atheroscler Rep*. 2023 Nov;25(11):869-878. doi: 10.1007/s11883-023-01158-3.
19. Mohammadi S., Farajnia S., Shadmand M., Mohseni F., Baghban R. Association of rs780094 polymorphism of glucokinase regulatory protein with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Res Notes*. 2020 Jan 10;13(1):26. doi: 10.1186/s13104-020-4891-y.
20. Yuan F., Gu Z., Bi Y., Yuan R., Niu W., Ren D., Zhang L., et al. The association between rs1260326 with the risk of NAFLD and the mediation effect of triglyceride on NAFLD in the elderly Chinese Han population. *Aging (Albany NY)*. 2022 Mar 25;14(6):2736-2747. doi: 10.18632/aging.203970.
21. Bellini G., Miraglia Del Giudice E., Nobili V., Rossi F. The IRGM rs10065172 variant increases the risk for steatosis but not for liver damage progression in Italian obese children. *J Hepatol*. 2017 Sep;67(3):653-655. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.037.
22. Ismael A., Spinu M., Osan S., Leucuta D.C., Popa S.L., Chis B.A., Farcas M., et al. MBOAT7 rs641738 variant in metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease and cardiovascular risk. *Med Pharm Rep*. 2023 Jan;96(1):41-51. doi: 10.15386/mpr-2504.
23. Tang S., Zhang J., Mei T.T., Zhang W.Y., Zheng S.J., Yu H.B. Association of HSD17B13 rs72613567: TA allelic variant with liver disease: review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2021 Dec 20;21(1):490. doi: 10.1186/s12876-021-02067-y.
24. Ting Y.W., Kong A.S., Zain S.M., Chan W.K., Tan H.L., Mohamed Z., et al. Loss-of-function HSD17B13 variants, non-alcoholic steatohepatitis and adverse liver outcomes: Results from a multi-ethnic Asian cohort. *Clin Mol Hepatol*. 2021 Jul;27(3):486-498. doi: 10.3350/cmh.2020.0162.
25. Yoo T., Joo S.K., Kim H.J., Kim H.Y., Sim H., Lee J., Kim H.H., et al.; Innovative Target Exploration of NAFLD (ITEN) consortium. Disease-specific eQTL screening reveals an anti-fibrotic effect of AGXT2 in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2021 Sep;75(3):514-523. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.011.
26. Wang J., Ye C., Fei S. Association between APOC3 polymorphisms and non-alcoholic fatty liver disease risk: a meta-analysis. *Afr Health Sci*. 2020 Dec;20(4):1800-1808. doi: 10.4314/ahs.v20i4.34.
27. Zain S.M., Mohamed Z., Mahadeva S., Rampal S., Basu R.C., Cheah P.L., et al. Susceptibility and gene interaction study of the angiotensin II type 1 receptor (AGTR1) gene polymorphisms with non-alcoholic fatty liver disease in a multi-ethnic population. *PLoS One*. 2013;8(3):e58538. doi: 10.1371/journal.pone.0058538.
28. Chaaba R., Bouaziz A., Ben Amor A., Mnif W., Hammami M., Mehri S. Fatty Acid Profile and Genetic Variants of Proteins Involved in Fatty Acid Metabolism Could Be Considered as Disease Predictor. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar 4;13(5):979. doi: 10.3390/diagnostics13050979.
29. Mu T., Peng L., Xie X., He H., Shao Q., Wang X., Zhang Y. Single Nucleotide Polymorphism of Genes Associated with Metabolic Fatty Liver Disease. *J Oncol*. 2022 Feb 3;2022:9282557. doi: 10.1155/2022/9282557.
30. Severson T.J., Besur S., Bonkovsky H.L. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review. *World J Gastroenterol*. 2016 Aug 7;22(29):6742-56. doi: 10.3748/wjg.v22.i29.6742.
31. Ji F., Liu Y., Hao J.G., Wang L.P., Dai M.J., Shen G.F., Yan X.B. KLB gene polymorphism is associated with obesity and non-alcoholic fatty liver disease in the Han Chinese. *Aging (Albany NY)*. 2019 Sep 23;11(18):7847-7858. doi: 10.18632/aging.102293.
32. Valenti L., Motta B.M., Alisi A., Sartorelli R., Buonaiuto G., Dongiovanni P., Rametta R., et al. LPIN1 rs13412852 polymorphism in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 May;54(5):588-93. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182442a55.
33. Yuan C., Lu L., An B., Jin W., Dong Q., Xin Y., Xuan S. Association Between LYPLAL1 rs12137855 Polymorphism With Ultrasound-Defined Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Chinese Han Population. *Hepat Mon*. 2015 Dec 19;15(12):e33155. doi: 10.5812/hepatmon.33155.
34. Luukkonen P.K., Juuti A., Sammalkorpi H., Penttilä A.K., Orešić M., Hyötyläinen T., Arola J., et al. MARC1 variant rs2642438 increases hepatic phosphatidylcholines and decreases severity of non-alcoholic fatty liver disease in humans. *J Hepatol*. 2020 Sep;73(3):725-726. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.021.
35. Dai D., Wen F., Zhou S., Su Z., Liu G., Wang M., Zhou J., et al. Association of MTTP gene variants with pediatric NAFLD: A candidate-gene-based analysis of single nucleotide variations in obese children. *PLoS One*. 2017 Sep 27;12(9):e0185396. doi: 10.1371/journal.pone.0185396.
36. Xu K., Zheng K.I., Zhu P.W., Liu W.Y., Ma H.L., Li G., Tang L.J., et al. Interaction of SAMM50-rs738491, PARVB-rs5764455 and PNPLA3-rs738409 Increases Susceptibility to Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Transl Hepatol*. 2022 Apr 28;10(2):219-229. doi: 10.14218/JCTH.2021.00067.
37. Piras I.S., Raju A., Don J., Schork N.J., Gerhard G.S., DiStefano J.K. Hepatic PEMT Expression Decreases with Increasing NAFLD Severity. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 18;23(16):9296. doi: 10.3390/ijms23169296.

38. Zhang R.N., Shen F., Pan Q., Cao H.X., Chen G.Y., Fan J.G. *PPARGC1A rs8192678 G>A polymorphism affects the severity of hepatic histological features and nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. *World J Gastroenterol*. 2021 Jul 7;27(25):3863-3876. doi: 10.3748/wjg.v27.i25.3863.
39. Yoneda M., Hotta K., Nozaki Y., Endo H., Uchiyama T., Mawatari H., et al. *Association between PPARGC1A polymorphisms and the occurrence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. *BMC Gastroenterol*. 2008 Jun 27;8:27. doi: 10.1186/1471-230X-8-27.
40. Hernaez R., McLean J., Lazo M., Brancati F.L., Hirschhorn J.N., Borecki I.B., et al.; Genetics of Obesity-Related Liver Disease (GOLD) Consortium; Nguyen T., Kamel I.R., Bonekamp S., Eberhardt M.S., Clark J.M., Kao W.H., et al. *Association between variants in or near PNPLA3, GCKR, and PPP1R3B with ultrasound-defined steatosis based on data from the third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep;11(9):1183-1190.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.011.
41. Di Costanzo A., Belardinelli F., Bailetti D., Sponziello M., D'Erasmus L., Polimeni L., et al. *Evaluation of Polygenic Determinants of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) By a Candidate Genes Resequencing Strategy*. *Sci Rep*. 2018 Feb 27;8(1):3702. doi: 10.1038/s41598-018-21939-0.
42. Abshagen K., Berger C., Dietrich A., Schütz T., Wittekind C., Stumvoll M., et al. *A Human REPIN1 Gene Variant: Genetic Risk Factor for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020 Jan;11(1):e00114. doi: 10.14309/ctg.0000000000000114.
43. Zhao J., Xu X., Wei X., Zhang S., Xu H., Wei X., et al. *SAMM50-rs2073082, -rs738491 and -rs3761472 Interactions Enhancement of Susceptibility to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. *Biomedicines*. 2023 Aug 29;11(9):2416. doi: 10.3390/biomedicines11092416.
44. Qiao M., Yang J.H., Zhu Y., Hu J.P. *Association of sorting and assembly machinery component 50 homolog gene polymorphisms with non-alcoholic fatty liver disease susceptibility*. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jul 22;101(29):e29958. doi: 10.1097/MD.00000000000029958.
45. Wu N., Zhai X., Yuan F., Li J., Yu N., Zhang F., Li D., et al. *Fasting glucose mediates the influence of genetic variants of SOD2 gene on lean non-alcoholic fatty liver disease*. *Front Genet*. 2022 Oct 18;13:970854. doi: 10.3389/fgene.2022.970854.
46. Liu Q., Liu S.S., Zhao Z.Z., Zhao B.T., Du S.X., Jin W.W., Xin Y.N. *TRIB1 rs17321515 gene polymorphism increases the risk of coronary heart disease in general population and non-alcoholic fatty liver disease patients in Chinese Han population*. *Lipids Health Dis*. 2019 Aug 31;18(1):165. doi: 10.1186/s12944-019-1108-2.
47. Xu Y.P., Liang L., Wang C.L., Fu J.F., Liu P.N., Lv L.Q., Zhu Y.M. *Association between UCP3 gene polymorphisms and nonalcoholic fatty liver disease in Chinese children*. *World J Gastroenterol*. 2013 Sep 21;19(35):5897-903. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5897.
48. Zhang P.P., Song J.Y., Wang H.J., Wang H. [Combined effect of PNPLA3 rs738409 and UGT1A1 rs10929303 gene polymorphisms on nonalcoholic fatty liver disease in children]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2023 Jul 20;31(7):723-728. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20220222-00084.
49. Zusi C., Mantovani A., Olivieri F., Morandi A., Corradi M., Miraglia Del Giudice E., et al. *Contribution of a genetic risk score to clinical prediction of hepatic steatosis in obese children and adolescents*. *Dig Liver Dis*. 2019 Nov;51(11):1586-1592. doi: 10.1016/j.dld.2019.05.029.
50. Kozlitina J. *Genetic Risk Factors and Disease Modifiers of Nonalcoholic Steatohepatitis*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Mar;49(1):25-44. doi: 10.1016/j.gtc.2019.09.001.
51. Park H., Yoon E.L., Chung G.E., Choe E.K., Bae J.H., Choi S.H., et al. *Genetic and Metabolic Characteristics of Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Korean Health Examinee Cohort*. *Gut Liver*. 2024 Mar 15;18(2):316-327. doi: 10.5009/gnl230044.
52. Tidwell J., Wu G.Y. *Unique Genetic Features of Lean NAFLD: A Review of Mechanisms and Clinical Implications*. *J Clin Transl Hepatol*. 2024 Jan 28;12(1):70-78. doi: 10.14218/JCTH.2023.00252.
53. Pingitore P., Romeo S. *The role of PNPLA3 in health and disease*. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2019 Jun;1864(6):900-906. doi: 10.1016/j.bbalip.2018.06.018.
54. Lulić A.M., Katalinić M. *The PNPLA family of enzymes: characterisation and biological role*. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2023 Jun 26;74(2):75-89. doi: 10.2478/aiht-2023-74-3723.
55. Tavaglione F., Targher G., Valenti L., Romeo S. *Human and molecular genetics shed lights on fatty liver disease and diabetes conundrum*. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020 Sep 4;3(4):e00179. doi: 10.1002/edm2.179.
56. Dhar D., Loomba R. *Emerging Metabolic and Transcriptional Signature of PNPLA3-Associated NASH*. *Hepatology*. 2021 Apr;73(4):1248-1250. doi: 10.1002/hep.31735.
57. Sherman D.J., Liu L., Mamrosh J.L., Xie J., Ferbas J., Lomenick B., et al. *The fatty liver disease-causing protein PNPLA3-I148M alters lipid droplet-Golgi dynamics*. *bioRxiv [Preprint]*. 2023 Oct 14:2023.10.13.562302. doi: 10.1101/2023.10.13.562302.
58. Xiang H., Wu Z., Wang J., Wu T. *Research progress, challenges and perspectives on PNPLA3 and its variants in Liver Diseases*. *J Cancer*. 2021 Aug 13;12(19):5929-5937. doi: 10.7150/jca.57951.
59. Banini B.A., Kumar D.P., Cazanave S., Seneshaw M., Mirshahi F., Santhekadur P.K., et al. *Identification of a Metabolic, Transcriptional, and Molecular Signature of Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3-Mediated Acceleration of Steatohepatitis*. *Hepatology*. 2021 Apr;73(4):1290-1306. doi: 10.1002/hep.31609.
60. Park J., Zhao Y., Zhang F., Zhang S., Kwong A.C., Zhang Y., et al. *IL-6/STAT3 axis dictates the PNPLA3-mediated susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease*. *J Hepatol*. 2023 Jan;78(1):45-56. doi: 10.1016/j.jhep.2022.08.022.
61. Wagner C., Hois V., Pajed L., Pusch L.M., Wolinski H., Trauner M., et al. *Lysosomal acid lipase is the major acid retinyl ester hydrolase in cultured human hepatic stellate cells but not essential for retinyl ester degradation*. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020 Aug;1865(8):158730. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158730.
62. Pirazzi C., Valenti L., Motta B.M., Pingitore P., Hedfalk K., Mancina R.M., et al. *PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells*. *Hum Mol Genet*. 2014 Aug 1;23(15):4077-85. doi: 10.1093/hmg/ddu121.
63. Bruschi F.V., Tardelli M., Einwallner E., Claudel T., Trauner M. *PNPLA3 I148M Up-Regulates Hedgehog and Yap Signaling in Human Hepatic Stellate Cells*. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 18;21(22):8711. doi: 10.3390/ijms21228711.
64. Gou Y., Wang L., Zhao J., Xu X., Xu H., Xie F., et al. *PNPLA3-I148M Variant Promotes the Progression of Liver Fibrosis by Inducing Mitochondrial Dysfunction*. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 2;24(11):9681. doi: 10.3390/ijms24119681.
65. Rady B., Nishio T., Dhar D., Liu X., Erion M., Kisseleva T., et al. *PNPLA3 downregulation exacerbates the fibrotic response in human hepatic stellate cells*. *PLoS One*. 2021 Dec 8;16(12):e0260721. doi: 10.1371/journal.pone.0260721.
66. Salari N., Darvishi N., Mansouri K., Ghasemi H., Hosseini-an-Far M., Darvishi F., Mohammadi M. *Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic*

review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2021 Jun 19;21(1):125. doi: 10.1186/s12902-021-00789-4.

67. Shi F., Zhao M., Zheng S., Zheng L., Wang H. Advances in genetic variation in metabolism-related fatty liver disease. *Front Genet.* 2023 Sep 11;14:1213916. doi: 10.3389/fgene.2023.1213916.

68. Li Y., Liu S., Gao Y., Ma H., Zhan S., Yang Y., et al. Association of TM6SF2 rs58542926 gene polymorphism with the risk of non-alcoholic fatty liver disease and colorectal adenoma in Chinese Han population. *BMC Biochem.* 2019 Feb 6;20(1):3. doi: 10.1186/s12858-019-0106-3.

69. Kozlitina J., Smagris E., Stender S., Nordestgaard B.G., Zhou H.H., Tybjaerg-Hansen A., et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2014 Apr;46(4):352-6. doi: 10.1038/ng.2901.

70. Maier S., Wieland A., Cree-Green M., Nadeau K., Sullivan S., Lanaspas M.A., et al. Lean NAFLD: an underrecognized and challenging disorder in medicine. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021 Jun;22(2):351-366. doi: 10.1007/s11154-020-09621-1.

71. Luo F., Smagris E., Martin S.A., Vale G., McDonald J.G., Fletcher J.A., et al. Hepatic TM6SF2 Is Required for Lipidation of VLDL in a Pre-Golgi Compartment in Mice and Rats. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2022;13(3):879-899. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.12.008.

72. Hussain M.M. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Curr Opin Lipidol.* 2014 Jun;25(3):200-6. doi: 10.1097/MOL.0000000000000084.

73. Reyes-Soffer G., Liu J., Thomas T., Matveyenko A., Seid H., Ramakrishnan R., et al. TM6SF2 Determines Both the Degree of Lipidation and the Number of VLDL Particles Secreted by the Liver. *medRxiv [Preprint].* 2023 Jun 29;2023.06.23.23291823. doi: 10.1101/2023.06.23.23291823.

74. Liu J., Ginsberg H.N., Reyes-Soffer G. Basic and translational evidence supporting the role of TM6SF2 in VLDL metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2024 Mar 11. doi: 10.1097/MOL.0000000000000930.

75. Jiang X., Qian H., Ding W.X. New Glance at the Role of TM6SF2 in Lipid Metabolism and Liver Cancer. *Hepatology.* 2021 Sep;74(3):1141-1144. doi: 10.1002/hep.31851.

76. Borén J., Adiels M., Björnson E., Matikainen N., Söderlund S., Rämö J., et al. Effects of TM6SF2 E167K on hepatic lipid and very low-density lipoprotein metabolism in humans. *JCI Insight.* 2020 Dec 17;5(24):e144079. doi: 10.1172/jci.insight.144079.

77. Newberry E.P., Hall Z., Xie Y., Molitor E.A., Bayguinov P.O., Strout G.W., et al. Liver-Specific Deletion of Mouse Tm6sf2 Promotes Steatosis, Fibrosis, and Hepatocellular Cancer. *Hepatology.* 2021 Sep;74(3):1203-1219. doi: 10.1002/hep.31771.

78. Trépo E., Valenti L. Update on NAFLD genetics: From new variants to the clinic. *J Hepatol.* 2020 Jun;72(6):1196-1209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.020.

79. Xue W.Y., Zhang L., Liu C.M., Gao Y., Li S.J., Huai Z.Y., et al. Research progress on the relationship between TM6SF2 rs58542926 polymorphism and non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Feb;16(2):97-107. doi: 10.1080/17474124.2022.2032661.

80. Buchynskiy M., Oksenysh V., Kamyshna I., Vari S.G., Kamyshnyi A. Genetic Predictors of Comorbid Course of COVID-19 and MAFLD: A Comprehensive Analysis. *Viruses.* 2023 Aug 12;15(8):1724. doi: 10.3390/v15081724.

81. Luo F., Oldoni F., Das A. TM6SF2: A Novel Genetic Player in Nonalcoholic Fatty Liver and Cardiovascular Disease. *Hepatol Commun.* 2022 Mar;6(3):448-460. doi: 10.1002/hep4.1822.

82. Sulaiman S.A., Dorairaj V., Adrus M.N.H. Genetic Polymorphisms and Diversity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A

Mini Review. *Biomedicines.* 2022 Dec 30;11(1):106. doi: 10.3390/biomedicines11010106.

83. Meroni M., Longo M., Rustichelli A., Dongiovanni P. Nutrition and Genetics in NAFLD: The Perfect Binomial. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 23;21(8):2986. doi: 10.3390/ijms21082986.

84. Schwerbel K., Kamitz A., Krahmer N., Hallahan N., Jähnert M., Gottmann P., et al. Immunity-related GTPase induces lipophagy to prevent excess hepatic lipid accumulation. *J Hepatol.* 2020 Oct;73(4):771-782. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.031.

85. Xia M., Zeng H., Wang S., Tang H., Gao X. Insights into contribution of genetic variants towards the susceptibility of MAFLD revealed by the NMR-based lipoprotein profiling. *J Hepatol.* 2021 Apr;74(4):974-977. doi: 10.1016/j.jhep.2020.10.019.

86. Matschinsky F.M., Wilson D.F. The Central Role of Glucokinase in Glucose Homeostasis: A Perspective 50 Years After Demonstrating the Presence of the Enzyme in Islets of Langerhans. *Front Physiol.* 2019 Mar 6;10:148. doi: 10.3389/fphys.2019.00148.

87. Raimondo A., Rees M.G., Gloyne A.L. Glucokinase regulatory protein: complexity at the crossroads of triglyceride and glucose metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2015 Apr;26(2):88-95. doi: 10.1097/MOL.0000000000000155.

88. Bianco C., Casirati E., Malvestiti F., Valenti L. Genetic predisposition similarities between NASH and ASH: Identification of new therapeutic targets. *JHEP Rep.* 2021 Mar 30;3(3):100284. doi: 10.1016/j.jhep.2021.100284.

89. Zhang Z., Ji G., Li M. Glucokinase regulatory protein: a balancing act between glucose and lipid metabolism in NAFLD. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Aug 29;14:1247611. doi: 10.3389/fendo.2023.1247611.

90. Carlsson B., Lindén D., Brolén G., Liljeblad M., Bjursell M., Romeo S., Loomba R. Review article: the emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Jun;51(12):1305-1320. doi: 10.1111/apt.15738.

91. Ford B.E., Chachra S.S., Rodgers K., Moonira T., Al-Oanzi Z.H., Anstee Q.M., et al. The GCKR-P446L gene variant predisposes to raised blood cholesterol and lower blood glucose in the P446L mouse — a model for GCKR rs1260326. *Mol Metab.* 2023 Jun;72:101722. doi: 10.1016/j.molmet.2023.101722.

92. Kang H., You H.J., Lee G., Lee S.H., Yoo T., Choi M., et al.; Innovative Target Exploration of NAFLD (ITEN) consortium. Interaction effect between NAFLD severity and high carbohydrate diet on gut microbiome alteration and hepatic de novo lipogenesis. *Gut Microbes.* 2022 Jan-Dec;14(1):2078612. doi: 10.1080/19490976.2022.2078612.

93. Pusec C.M., Ilievski V., De Jesus A., Farooq Z., Zapater J.L., Sweis N., et al. Liver-specific overexpression of HKDC1 increases hepatocyte size and proliferative capacity. *Sci Rep.* 2023 May 17;13(1):8034. doi: 10.1038/s41598-023-33924-3.

94. Iizuka K., Takao K., Yabe D. ChREBP-Mediated Regulation of Lipid Metabolism: Involvement of the Gut Microbiota, Liver, and Adipose Tissue. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Dec 3;11:587189. doi: 10.3389/fendo.2020.587189.

95. Régner M., Carbinatti T., Parlati L., Benhamed F., Postic C. The role of ChREBP in carbohydrate sensing and NAFLD development. *Nat Rev Endocrinol.* 2023 Jun;19(6):336-349. doi: 10.1038/s41574-023-00809-4.

96. Iizuka K. The Roles of Carbohydrate Response Element Binding Protein in the Relationship between Carbohydrate Intake and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 8;22(21):12058. doi: 10.3390/ijms22112058.

97. Li J., Zhao Y., Zhang H., Hua W., Jiao W., Du X., et al. Contribution of Rs780094 and Rs1260326 Polymorphisms in GCKR Gene to Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis Involving

- ing 26,552 Participants. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(9):1696-1708. doi: 10.2174/1871530320999201126202706.
98. Nisar T., Arshad K., Abbas Z., Khan M.A., Safdar S., Shaikh R.S., Saeed A. Prevalence of GCKR rs1260326 Variant in Subjects with Obesity Associated NAFLD and T2DM: A Case-Control Study in South Punjab, Pakistan. *J. Obes.* 2023 Oct 4;2023:6661858. doi: 10.1155/2023/6661858.
99. Wu N., Li J., Zhang J., Yuan F., Yu N., Zhang F., Li D., et al. Waist circumference mediates the association between rs1260326 in GCKR gene and the odds of lean NAFLD. *Sci Rep.* 2023 Apr 20;13(1):6488. doi: 10.1038/s41598-023-33753-4.
100. Santoro N., Zhang C.K., Zhao H., Pakstis A.J., Kim G., Kursaew R., Dykas D.J., et al. Variant in the glucokinase regulatory protein (GCKR) gene is associated with fatty liver in obese children and adolescents. *Hepatology*. 2012 Mar;55(3):781-9. doi: 10.1002/hep.24806.
101. Speliotes E.K., Yerges-Armstrong L.M., Wu J., Hernaez R., Kim L.J., Palmer C.D., et al.; NASH CRN; GIANT Consortium; MAGIC Investigators; Voight B.F., Carr J.J., Feitosa M.F., Harris T.B., Fox C.S., Smith A.V., et al.; GOLD Consortium. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet.* 2011 Mar;7(3):e1001324. doi: 10.1371/journal.pgen.1001324.
102. Anstee Q.M., Darlay R., Cockell S., Meroni M., Govaere O., Tiniakos D., et al.; EPoS Consortium Investigators. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *J Hepatol.* 2020 Sep;73(3):505-515. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.003.
103. Varadharajan V., Massey W.J., Brown J.M. Membrane-bound O-acyltransferase 7 (MBOAT7)-driven phosphatidylinositol remodeling in advanced liver disease. *J Lipid Res.* 2022 Jul;63(7):100234. doi: 10.1016/j.jlr.2022.100234.
104. O'Donnell V.B. New appreciation for an old pathway: the Lands Cycle moves into new arenas in health and disease. *Biochem Soc Trans.* 2022 Feb 28;50(1):1-11. doi: 10.1042/BST20210579.
105. Caddeo A., Spagnuolo R., Maurotti S. MBOAT7 in liver and extrahepatic diseases. *Liver Int.* 2023 Nov;43(11):2351-2364. doi: 10.1111/liv.15706.
106. Massey W.J., Varadharajan V., Banerjee R., Brown A.L., Horak A.J., Hohe R.C., et al. MBOAT7-driven lysophosphatidylinositol acylation in adipocytes contributes to systemic glucose homeostasis. *J Lipid Res.* 2023 Apr;64(4):100349. doi: 10.1016/j.jlr.2023.100349.
107. Meroni M., Longo M., Fracanzani A.L., Dongiovanni P. MBOAT7 down-regulation by genetic and environmental factors predisposes to MAFLD. *EBioMedicine*. 2020 Jul;57:102866. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102866.
108. Thangapandi V.R., Knittelfelder O., Brosch M., Patsenker E., Vvedenskaya O., Buch S., et al. Loss of hepatic Mboat7 leads to liver fibrosis. *Gut*. 2021 May;70(5):940-950. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320853.
109. Teo K., Abeysekera K.W.M., Adams L., Aigner E., Anstee Q.M., Banales J.M., et al. rs641738C>T near MBOAT7 is associated with liver fat, ALT and fibrosis in NAFLD: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2021 Jan;74(1):20-30. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.027.
110. Xu X., Xu H., Liu X., Zhang S., Cao Z., Qiu L., et al. MBOAT7 rs641738 (C>T) is associated with NAFLD progression in men and decreased ASCVD risk in elder Chinese population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 22;14:1199429. doi: 10.3389/fendo.2023.1199429.
111. Pan G., Cavalli M., Wadelius C. Polymorphisms rs55710213 and rs56334587 regulate SCD1 expression by modulating HNF4A binding. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2021 Aug;1864(8):194724. doi: 10.1016/j.bbagr.2021.194724.
112. Wang P., Wu C.X., Li Y., Shen N. HSD17B13 rs72613567 protects against liver diseases and histological progression of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Sep;24(17):8997-9007. doi: 10.26355/eur-rev_202009_22842.
113. Su W., Mao Z., Liu Y., Zhang X., Zhang W., Gustafsson J.A., Guan Y. Role of HSD17B13 in the liver physiology and pathophysiology. *Mol Cell Endocrinol.* 2019 Jun 1;489:119-125. doi: 10.1016/j.mce.2018.10.014.
114. Zhang H.B., Su W., Xu H., Zhang X.Y., Guan Y.F. HSD17B13: A Potential Therapeutic Target for NAFLD. *Front Mol Biosci.* 2022 Jan 7;8:824776. doi: 10.3389/fmolb.2021.824776.
115. Su W., Wang Y., Jia X., Wu W., Li L., Tian X., et al. Comparative proteomic study reveals 17 β -HSD13 as a pathogenic protein in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014 Aug 5;111(31):11437-42. doi: 10.1073/pnas.1410741111.
116. Abul-Husn N.S., Cheng X., Li A.H., Xin Y., Schurmann C., Stevis P., et al. A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease. *N Engl J Med.* 2018 Mar 22;378(12):1096-1106. doi: 10.1056/NEJMoa1712191.
117. Motomura T., Amirneni S., Diaz-Aragon R., Faccioli L.A.P., Malizio M.R., Coard M.C., et al. Is HSD17B13 Genetic Variant a Protector for Liver Dysfunction? Future Perspective as a Potential Therapeutic Target. *J Pers Med.* 2021 Jun 30;11(7):619. doi: 10.3390/jpm11070619.
118. Dongiovanni P., Stender S., Pietrelli A., Mancina R.M., Cespiati A., Petta S., et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *J Intern Med.* 2018 Apr;283(4):356-370. doi: 10.1111/joim.12719.
119. Ji F., Liu Y., Hao J.G., Wang L.P., Dai M.J., Shen G.F., Yan X.B. KLB gene polymorphism is associated with obesity and non-alcoholic fatty liver disease in the Han Chinese. *Aging (Albany NY)*. 2019 Sep 23;11(18):7847-7858. doi: 10.18632/aging.102293.
120. Marzuillo P., Miraglia del Giudice E., Santoro N. Pediatric fatty liver disease: role of ethnicity and genetics. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 21;20(23):7347-55. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7347.
121. Vestmar M.A., Andersson E.A., Christensen R., Hauge M., Glümer C., Linneberg A., et al. Functional and genetic epidemiological characterisation of the FFAR4 (GPR120) p.R270H variant in the Danish population. *J Med Genet.* 2016 Sep;53(9):616-23. doi: 10.1136/jmed-genet-2015-103728.
122. Codoñer-Alejos A., Carrasco-Luna J., Codoñer-Franch P. The rs11187533 C>T Variant of the FFAR4 Gene Is Associated with Lower Levels of Fasting Glucose and Decreases in Markers of Liver Injury in Children with Obesity. *Ann Nutr Metab.* 2020;76(2):122-128. doi: 10.1159/000506618.
123. Aaldijk A.S., Verzijl C.R.C., Jonker J.W., Struik D. Biological and pharmacological functions of the FGF19- and FGF21-coreceptor beta klotho. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 May 16;14:1150222. doi: 10.3389/fendo.2023.1150222.
124. Dongiovanni P., Crudele A., Panera N., Romito I., Meroni M., De Stefanis C., et al. β -Klotho gene variation is associated with liver damage in children with NAFLD. *J Hepatol.* 2020 Mar;72(3):411-419. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.011.
125. Petta S., Valenti L., Marra F., Grimaudo S., Tripodo C., Bugianesi E., et al. MERTK rs4374383 polymorphism affects the severity of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016 Mar;64(3):682-90. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.016.
126. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol.* 2018 Feb;68(2):268-279. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.003.

127. Wang X., Cai B., Yang X., Sonubi O.O., Zheng Z., Ramakrishnan R., et al. Cholesterol Stabilizes TAZ in Hepatocytes to Promote Experimental Non-alcoholic Steatohepatitis. *Cell Metab.* 2020 May 5;31(5):969-986.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2020.03.010.
128. Al-Qarni R., Iqbal M., Al-Otaibi M., Al-Saif F., Alfadda A.A., Alkhalidi H., et al. Validating candidate biomarkers for different stages of non-alcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore).* 2020 Sep 4;99(36):e21463. doi: 10.1097/MD.00000000000021463.
129. Canivet C.M., Bonnafous S., Rousseau D., Leclerc P.S., Lacas-Gervais S., Patoureaux S., et al. Hepatic FNDC5 is a potential local protective factor against Non-Alcoholic Fatty Liver. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 May 1;1866(5):165705. doi: 10.1016/j.bbdis.2020.165705.
130. Gao F., Zheng K.I., Wang X.B., Yan H.D., Sun Q.F., Pan K.H., et al. Metabolic associated fatty liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jan;36(1):204-207. doi: 10.1111/jgh.15112.
131. Syafruddin S.E., Mohtar M.A., Wan Mohamad Nazarie W.F., Low T.Y. Two Sides of the Same Coin: The Roles of KLF6 in Physiology and Pathophysiology. *Biomolecules.* 2020 Sep 28;10(10):1378. doi: 10.3390/biom10101378.
132. Holmer M., Ekstedt M., Nasr P., Zenlander R., Wester A., Tavgilione F., et al. Effect of common genetic variants on the risk of cirrhosis in non-alcoholic fatty liver disease during 20 years of follow-up. *Liver Int.* 2022 Dec;42(12):2769-2780. doi: 10.1111/liv.15438.
133. Villani R., Magnati G.P., De Girolamo G., Sangineto M., Romano A.D., Cassano T., Serviddio G. Genetic Polymorphisms and Clinical Features in Diabetic Patients With Fatty Liver: Results From a Single-Center Experience in Southern Italy. *Front Med (Lausanne).* 2021 Oct 21;8:737759. doi: 10.3389/fmed.2021.737759.
134. Paternostro R., Staufer K., Traussnigg S., Stattermayer A.F., Halilbasic E., Keritam O., et al. Combined effects of PNPLA3, TM6SF2 and HSD17B13 variants on severity of biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int.* 2021 Aug;15(4):922-933. doi: 10.1007/s12072-021-10200-y.
135. Ioannou G.N. Epidemiology and risk-stratification of NAFLD-associated HCC. *J Hepatol.* 2021 Dec;75(6):1476-1484. doi: 10.1016/j.jhep.2021.08.012.
136. Jonas W., Schürmann A. Genetic and epigenetic factors determining NAFLD risk. *Mol Metab.* 2021 Aug;50:101111. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101111.

Отримано/Received 04.03.2024

Рецензовано/Revised 14.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.03.2024 ■

Information about authors

Aleksandr Abaturov, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Anna Nikulina, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +380 (99) 978-16-59; <http://orcid.org/0000-0002-8617-9341>

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

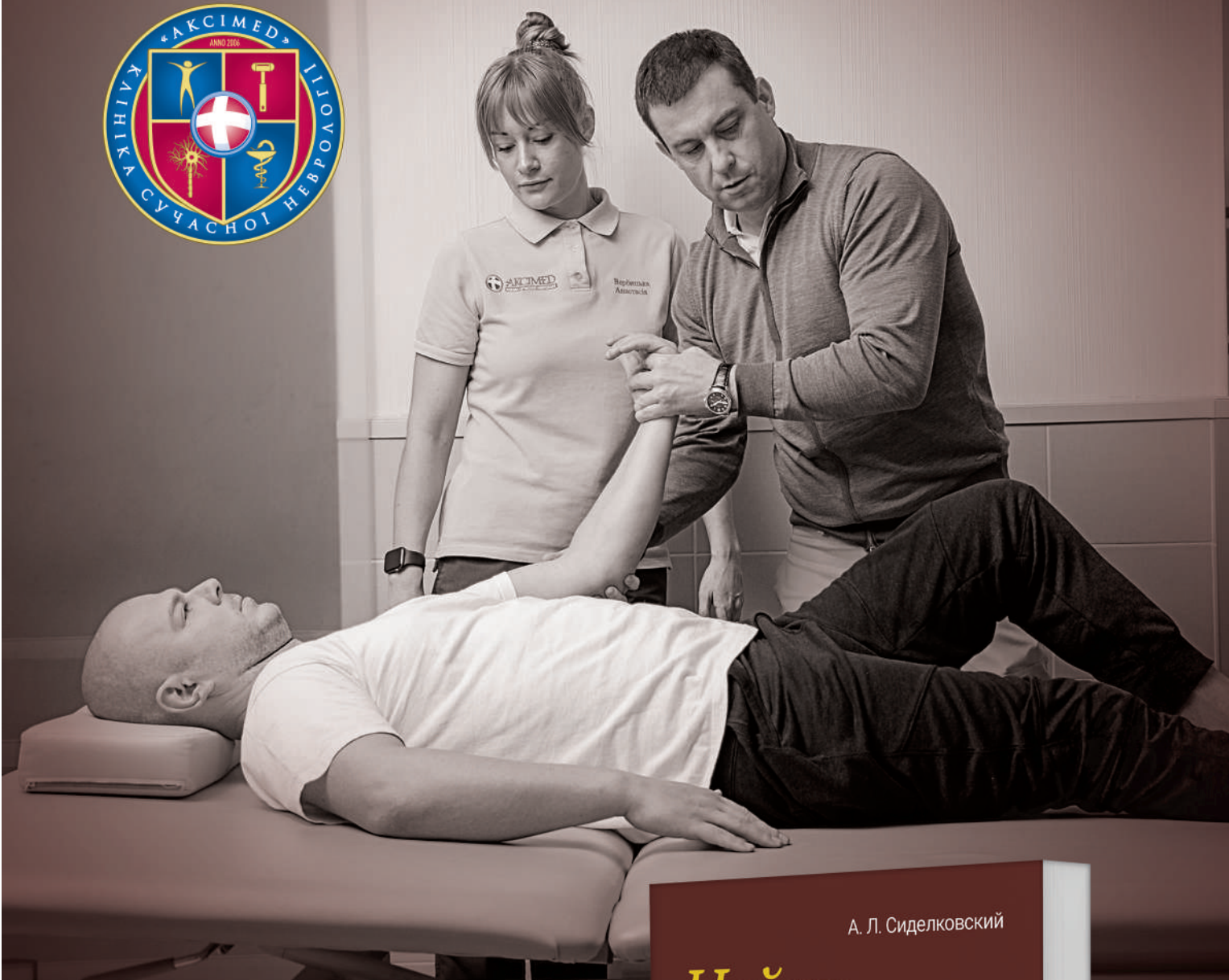
O.E. Abaturov, A.O. Nikulina
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Genetic predisposition to metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

Abstract. The literature review highlights the issue of genetic risk factors associated with the development of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. Human genetic examinations revealed 132 genes among which 32 loci are strongly associated with the pathogenesis of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. It has been found that the risk of developing metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is carried by single-nucleotide variants of various genes whose products are involved in lipid and carbohydrate metabolism, maintenance of the redox state, the development of inflammation and fibrosis of liver tissue, which are components of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease reactome. The authors presented a detailed list of genetic factors singling out those that influence the risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and directly metabolic dysfunction-associated steatohepatitis and liver fibrosis. Also, they emphasized that it is the single-nucleotide variants of the genes of protein 3 containing a patatin-like phos-

pholipase domain, transmembrane 6 superfamily member 2, and 17b-hydroxysteroid dehydrogenase type 13 that are characterized by the highest degree of association with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (odds ratio > 1.6) compared to single-nucleotide variants of other genes identified by gene association studies. The combination of several polymorphisms increases the risk of development and severity of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. The additive steatogenic effect of protein 3 single-nucleotide gene variants containing a patatin-like phospholipase domain and transmembrane 6 superfamily member 2 is probably due to an increased expression of genes involved in de novo lipogenesis. The authors emphasize the need for genetic risk assessment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, which should include molecular genetic testing at an early stage of examination.

Keywords: metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; genetic disposition; obesity; children



*Вже
у продажі!*



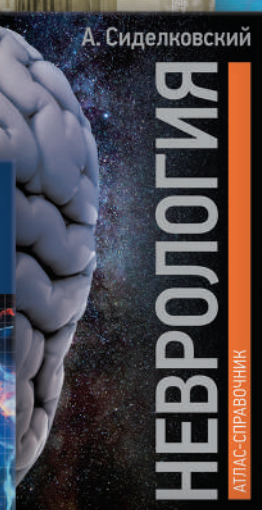
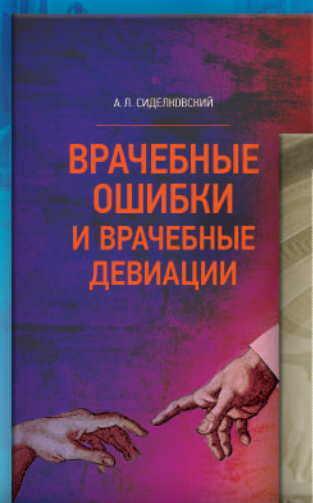
AKSIMED.UA • 044 390 00 55



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054 від 21.11.2011 р.



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ