



Прогнозування ефективності холеретичної терапії функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(7):403-408. doi: 10.22141/2224-0551.14.7.2019.184619

Резюме. Актуальність. На сучасному етапі важливого значення набуває рання діагностика функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді (ФР ЖМ та СФО) в дітей та своєчасне призначення ефективної холеретичної терапії. **Мета роботи:** визначити прогностичні фактори ризику розвитку ФР ЖМ та СФО в дітей та спрогнозувати ефективність холеретичної терапії з додаванням препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). **Матеріали та методи.** Обстежено та проліковано 70 дітей із ФР ЖМ та СФО віком від 4 до 14 років. За допомогою послідовного (секвенційного) аналізу Вальда проаналізовано 140 клініко-лабораторних, молекулярно-генетичних та інструментально-діагностичних параметрів, для кожного з них розраховано відносний ризик (ВР) та діагностичний коефіцієнт. **Результати.** Факторами ризику розвитку ФР ЖМ та СФО визначено наявність ФР ЖМ та СФО у батька та родичів по лінії матері (ВР = 1,60 та ВР = 1,60 відповідно), маса тіла при народженні менше ніж 3 кг (ВР = 1,95), виникнення першого епізоду клініко-параклінічних проявів у віці від 2 до 6 років (ВР = 1,47), рівні показників біохімічної гепатограми: холестерину — 43,7–52,0 ммоль/л (ВР = 1,83), аспаратамінотрансферази — 45,0–59,0 н/л (ВР = 3,21) та аланінаміно-трансферази — 28,3–38,0 н/л (ВР = 3,21). Визначено високу ефективність холеретичної терапії з додаванням препаратів УДХК при ФР ЖМ та СФО у дітей (ВР = 4,13). Суттєвого значення набуває використання УДХК у холеретичній терапії в анамнезі захворювання (ВР = 3,67). Встановлено, що після отримання лікування у дітей як протекторний фактор визначаються рівні експресії мікро-РНК-378f — 3,07–6,14 ум.од. (ВР = 0,37), мікро-РНК-4311 — 2,51–5,01 ум.од. (ВР = 0,18), мікро-РНК-4714-3p — 3,19–6,38 ум.од. (ВР = 0,31). Розроблено математичні моделі, які можна використовувати для визначення ймовірності розвитку функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей та ефективності їх холеретичної терапії. **Висновки.** Високі показники ефективності та простота у використанні математичних моделей прогнозу ймовірності розвитку функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей та прогнозування ефективності холеретичної терапії з додаванням препаратів урсодезоксихолевої кислоти дозволяють рекомендувати їх у практичній діяльності педіатра, сімейного лікаря та дитячого гастроентеролога для своєчасного призначення раціональної терапії та перевірки її ефективності.

Ключові слова: функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді; холеретична терапія; урсодезоксихолева кислота; прогнозування; математична модель; діти

Вступ

Функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді (ФР ЖМ та СФО) становлять 65–85 % усіх захворювань біліарного тракту в дітей [12]. Актуальність проблеми функціональних розладів біліарної системи обумовлена значною поширеністю та можливістю пе-

реходу в органічну патологію [7, 8, 10]. Тому особливого значення набуває рання діагностика ФР ЖМ та СФО та своєчасне призначення ефективної терапії.

Сучасні наукові дослідження підтверджують високу ефективність холеретичної терапії функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей [6,

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Абатуров Олександр Євгенович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: alexabaturov@i.ua

For correspondence: Olexsandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexabaturov@i.ua

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

8]. Позитивний терапевтичний ефект визначено при використанні препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) при захворюваннях гепатобіліарної системи [2, 6]. УДХК є третинною жовчною кислотою, що утворюється в гепатоцитах і клітинах кишечника. Урсодезоксихолева кислота характеризується широким діапазоном механізму дії. Окрім холеретичного, гепатопротекторного, літолітичного, антифібротичного, антиапоптотичного, цитопротективного, імуномодулюючого ефектів [2, 6, 20], відносно недавно було встановлено можливість УДХК модулювати експресію деяких мікро-РНК [11, 14]. Результати науково-практичних досліджень визначають мікро-РНК як високочутливі, специфічні діагностичні та прогностичні маркери у діагностиці захворювань біліарної системи [1, 4, 13, 15–19]. У нашому дослідженні встановлено вплив УДХК на профіль експресії мікро-РНК при функціональних розладах жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей [3].

Визначення факторів розвитку функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей забезпечує своєчасне проведення лікувальних заходів, особливого значення набуває встановлення ефективності холеретичної терапії.

Мета роботи: визначення прогностичних факторів ризику розвитку функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей та прогнозування ефективності холеретичної терапії з додаванням препаратів урсодезоксихолевої кислоти при цих станах.

Матеріали та методи

На базі КЗ «Дніпровська міська клінічна лікарня № 1» ДМР» м. Дніпра обстежено та проліковано 70 дітей із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді віком від 4 до 14 років на підставі положень наказу МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» [10] та клінічних критеріїв функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді за Римською класифікацією функціональних розладів травлення IV (2016) [12]. Пацієнти з ФР ЖМ та СФО були поділені на дві групи дослідження методом простої рандомізації. Основну групу (ОГ) становили 50 дітей, які отримували стандартну терапію у поєднанні з урсодезоксихолевою кислотою, що призначалася з розрахунку 10–15 мг/кг/добу. До групи порівняння (ГП) увійшли 20 пацієнтів, які отримували стандартну терапію без урсодезоксихолевої кислоти. Вірогідних відмінностей за гендерно-віковими показниками в групах серед обстежених дітей не було. Курс лікування становив 4 тижні. Після завершення курсу холеретичної терапії у поєднанні з урсодезоксихолевою кислотою або без неї на основі динаміки скарг, об'єктивних даних, результатів біохімічних, інструментальних методів дослідження оцінювали ефективність лікування.

Наукове дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Інформовану згоду на участь у дослідженні отримано від батьків або опікунів кожного пацієнта. Дослідження проведено

з дозволу локальної комісії з біоетики відповідно до вимог біоетичного комітету. Критерії включення у дослідження: вік дітей від 1 до 18 років і діагностовані функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді. Критерії виключення: вік дитини менше ніж 1 рік, наявність симптомів органічного ураження травної системи, наявність гострих (або декомпенсованих) захворювань.

До початку лікування і після закінчення терапії у дітей обох груп дослідження визначено рівень експресії мікро-РНК-378f, мікро-РНК-4311, мікро-РНК-4714-3p у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі із зворотною транскрипцією згідно з протоколом TaqMan Gene Expression Assays. Дослідження проведено в сертифікованій лабораторії відділу загальної і молекулярної патолофізіології Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України (директор — д.м.н., професор О.О. Кришталь).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica 6.1 (№ AGAR909E415822FA) за допомогою персонального комп'ютера на базі процесора Intel Pentium 4. Для виявлення провідних анамнестичних і клінічних прогностичних факторів ефективності холеретичної терапії функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей та визначення найбільш інформативних показників застосовано послідовний (секвенційний) аналіз Вальда. Проаналізовано 140 клініко-лабораторних, молекулярно-генетичних та інструментально-діагностичних параметрів, для кожного з них розраховано відносний ризик (ВР) та діагностичний коефіцієнт. Аналіз отриманих даних, оцінка вірогідності їх відмінностей проводились за допомогою параметричних і непараметричних методів статистики. Відмінності між ознаками, що порівнювались, для всіх видів аналізу вважались статистично значущими при $p < 0,05$ [5, 9].

Результати та обговорення

1. Прогнозування ризику розвитку функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей.

На підставі аналізу анамнестичних, клініко-лабораторних, молекулярно-генетичних та інструментально-діагностичних параметрів визначено високоінформативні анамнестичні та клініко-параклінічні фактори ризику розвитку функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей.

Анамнестичні фактори. Вік та стать дитини. Істотних відмінностей за статтю та віком в основній групі та групі порівняння не відзначалося. В основній групі переважали хлопчики (29 (58 %) та 21 (42 %) відповідно), а в групі порівняння розподіл за статтю був рівним (10 (50 %) та 10 (50 %) відповідно) ($p > 0,05$). Середній вік дітей в ОГ становив $7,84 \pm 0,39$ року, а у ГП — $8,90 \pm 0,52$ року ($p > 0,05$). Найбільш високий ризик клінічного розвитку функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей виявлено у віковій групі від 4 до 7 років (ВР = 1,45). **Сімейна спадковість.** За нашими даними, обтяжений спадковий анамнез

хворої дитини щодо функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді підвищував у пацієнтів ризик виникнення ФР ЖМ и СФО. Так, факторами ризику розвитку ФР ЖМ и СФО визначено наявність даних функціональних станів у батька та родичів по лінії матері (ВР = 1,60 та ВР = 1,60 відповідно). Наявність ФР ЖМ и СФО у сестер пацієнтів також є фактором ризику розвитку функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді (ВР = 1,83).

Анамнестичні фактори. Нами виявлено певний зв'язок між наявністю ФР ЖМ и СФО у дітей і гестозом першої половини вагітності у їх матерів (ВР = +2,29). Встановлено, що діти, які народжувалися з масою тіла менше ніж 3 кг, більше схильні до розвитку функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді (ВР = 1,95). Фактором ризику розвитку ФР ЖМ та СФО у дітей є виникнення першого епізоду клініко-параклінічних проявів у віці від 2 до 6 років (ВР = 1,47).

Клініко-параклінічні фактори. Встановлено, що у пацієнтів, які мали біль у животі, локалізований у навколупупкової ділянці, відносний ризик розвитку ФР ЖМ та СФО становив 2,0. Серед особливостей клінічних проявів ФР ЖМ та СФО у дітей спостерігалися симптоми диспептичного синдрому, що тривав від 3 до 12 діб (ВР = 1,57) та астеничного синдрому, тривались якого становила від 4 до 12,7 доби (ВР = 1,55). Ризик розвитку ФР ЖМ та СФО у дітей був високим при зазначеному рівні показників біохімічної гепатограми: холестерину — 43,7–52,0 ммоль/л (ВР = 1,83), аспаратамінотрансферази — 45,0–59,0 н/л (ВР = 3,21) та аланінамінотрансферази — 28,3–38,0 н/л (ВР = 3,21).

Отже, нами визначено високоінформативні анамнестичні та клініко-параклінічні фактори і створено прогностичну таблицю, що дає можливість розрахувати ймовірність розвитку функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей (табл. 1).

Таблиця 1. Математична модель прогнозу розвитку функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей

№	Ознака	Граденти	Діагностичний коефіцієнт
1	2	3	4
Анамнестичні фактори			
1	Стать дитини	Хлопчик	0,67
		Дівчинка	-0,79
2	Вік дитини (роки)	4–7	1,6
		7–10	-1,2
		10–14	0,1
3	ФР ЖМ та СФО у батька	Так	2,1
		Ні	-1,8
4	ФР ЖМ та СФО у родичів по лінії матері	Так	2,1
		Ні	-0,6
5	ФР ЖМ та СФО у сестри	Так	2,6
		Ні	-0,2
6	Гестоз при вагітності у матерів	1-ша половина	3,6
		2-га половина	-5,2
		3-тя половина	0
		Ні	0,1
7	Маса тіла при народженні	До 3 кг	2,9
		3–4 кг	-1,5
		Понад 4 кг	0
8	Маніфестація клініко-параклінічних епізодів ФР ЖМ та СФО (роки)	2–6	1,7
		6–10	0
		10–14	-2,1
Клініко-параклінічні фактори			
9	Прояви больового абдомінального синдрому	Біль у навколупупкової ділянці	3,0
		Біль в епігастральній ділянці	-1,0

Закінчення табл. 1

1	2	3	4
		Біль у правому підребер'ї	-5,4
		Біль в епігастральній ділянці та правому підребер'ї	1,4
10	Тривалість диспептичного синдрому (дні, суб'єктивно)	3-12	1,9
		12-21	-1,7
		21-30	-0,5
11	Тривалість астеничного синдрому (дні, суб'єктивно)	4,0-12,7	1,9
		12,7-21,3	-1,2
		21,3-30,0	-3,4
12	Рівень холестерину в сироватці крові, ммоль/л	27,0-35,3	-0,8
		35,3-43,7	-0,3
		43,7-52,0	2,6
13	Рівень аспартатамінотрансферази в сироватці крові, н/л	17,0-31,0	-2,0
		31,0-45,0	1,2
		45,0-59,0	5,1
14	Рівень аланінамінотрансферази в сироватці крові, н/л	9,0-18,7	-0,4
		18,7-28,3	-0,8
		28,3-38,0	5,1

2. Прогнозування ефективності холеретичної терапії функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей.

Після визначення ймовірності розвитку функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей встановлено високоінформативні анамнестичні, параклінічні та молекулярно-генетичні фактори прогнозування ефективності холеретичної терапії з додаванням препаратів урсодезоксихолевої кислоти при цих станах.

Анамнестичні фактори. У результаті дослідження визначена висока ефективність холеретичної терапії з додаванням препаратів урсодезоксихолевої кислоти при функціональних розладах жовчного міхура та сфінктера Одді у дітей (ВР = 4,13). Відіграє суттєву роль використання УДХК у холеретичній терапії в анамнезі захворювання (ВР = 3,67).

Параклінічні фактори. Встановлено, що після отримання лікування у дітей як протекторний фактор визначається рівень холестерину в сироватці крові в межах 18,0-28,7 ммоль/л (ВР = 0,33).

Молекулярно-генетичні фактори. Визначені протекторні фактори при зміні показників молекулярно-генетичного дослідження сироватки крові в обстежених дітей із ФР ЖМ та СФО після холеретичної терапії, а саме рівні експресії мікро-РНК-378f — 3,07-6,14 ум.од. (ВР = 0,37), мікро-РНК-4311 — 2,51-5,01 ум.од. (ВР = 0,18), мікро-РНК-4714-3p — 3,19-6,38 ум.од. (ВР = 0,31).

Отже, встановлено високоінформативні анамнестичні, параклінічні та молекулярно-генетичні фактори ефективності холеретичної терапії функціо-

нальних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей і створено прогностичну таблицю, що дає можливість розрахувати ймовірність прогнозування ефективності холеретичної терапії ФР ЖМ та СФО (табл. 2).

Розроблені математичні моделі можна використовувати для визначення ймовірності розвитку функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей та для визначення ефективності їх холеретичної терапії. Анамнестичні, клініко-параклінічні та молекулярно-генетичні ознаки виявляються й реєструються у пацієнта під час обстеження до та після лікування і конвертуються у діагностичні коефіцієнти. Загальну діагностичну інформацію отримують завдяки підсумовуванню діагностичних коефіцієнтів. Якщо сума діагностичних коефіцієнтів становить 6 балів, то встановлюють ймовірність розвитку функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дитини або ефективність холеретичної терапії на 80 %, 9,5 бала — 90 %, 13 балів — 95 %.

При використанні математичної моделі прогнозу розвитку ФР ЖМ та СФО в дітей було отримано такі показники її ефективності: чутливість — 92,3 %, специфічність — 88,9 %, тест прогнозування позитивного результату — 87,4 %, тест прогнозування негативного результату — 78,6 %. Також визначено показники ефективності математичної моделі прогнозування ефективності холеретичної терапії ФР ЖМ та СФО в дітей: чутливість — 93,8 %, специфічність — 77,3 %, тест прогнозування позитивного результату — 83,4 %, тест прогнозування негативного результату — 73,0 %.

Таблиця 2. Математична модель прогнозування ефективності холеретичної терапії функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей

№	Ознака	Градiєнти	Діагностичний коефіцієнт
Анамнестичні фактори			
1	Ефективність холеретичної терапії з додаванням УДХК	Так	+6,2
		Ні	-10,9
2	Використання УДХК у холеретичній терапії в анамнезі	Так	+5,6
		Ні	-0,6
Параклінічні фактори			
3	Рівень холестерину в сироватці крові, ммоль/л	18,0–28,7	-4,9
		28,7–39,3	1,8
		39,3–50,0	-0,03
Молекулярно-генетичні фактори			
4	Рівень експресії мікро-РНК-378f, ум.од.	0,01–3,07	1,7
		3,07–6,14	-4,4
		6,14–9,21	2,6
5	Рівень експресії мікро-РНК-4311, ум.од.	0,01–2,51	0,8
		2,51–5,0	-7,4
		5,0–7,52	0
6	Рівень експресії мікро-РНК-4714-3р, ум.од.	0,01–3,19	0,4
		3,19–6,38	-5,1
		6,38–9,57	1,4

Висновки

1. Факторами високого ризику розвитку функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей визнано наявність ФР ЖМ та СФО у батька, родичів по лінії матері та у сестер пацієнтів, гестози першої половини вагітності у їх матерів, маса тіла при народженні менше ніж 3 кг, виникнення першого епізоду клініко-параклінічних проявів у віці від 2 до 6 років. Вагомими клініко-параклінічними факторами є наявність болю у навколупулкової ділянці, тривалість проявів диспептичного синдрому від 3 до 12 діб та астенічного синдрому від 4 до 12,7 доби, рівні холестерину в межах 43,7–52,0 ммоль/л, аспаргатамінотрансферази — 45,0–59,0 н/л та аланінамінотрансферази — 28,3–38,0 н/л у сироватці крові.

2. Встановлена висока ефективність холеретичної терапії з додаванням препаратів урсодезоксихолевої кислоти при функціональних розладах жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей. Протекторами ефективності холеретичної терапії визначено рівень холестерину в межах 18,0–28,7 ммоль/л, а також рівні експресії мікро-РНК-378f — 3,07–6,14 ум.од., мікро-РНК-4311 — 2,51–5,01 ум.од., мікро-РНК-4714-3р — 3,19–6,38 ум.од. у сироватці крові.

3. Високі показники ефективності та простота у використанні математичних моделей прогнозу ймовірності розвитку функціональних розладів жовчного

міхура та сфінктера Одді в дітей і прогнозування ефективності холеретичної терапії з додаванням препаратів урсодезоксихолевої кислоти дозволяють рекомендувати їх у практичній діяльності педіатра, сімейного лікаря та дитячого гастроентеролога для своєчасного призначення раціональної терапії та перевірки її ефективності.

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

References

1. Abaturov AE, Zavgorodniaia Nlu, Babich VL. MikroRNK pri zabolevaniakh gepatobiliarnoi sistemy [MicroRNA for diseases of the hepatobiliary system]. Dnipro: Dominanta Print; 2018: 336 p. (in Russian).
2. Abaturov AE, Babich VL. The efficacy of applying ursodeoxycholic acid in functional disorders of the gall bladder and Oddi sphincter in children. World of medicine and biology. 2019;(67):7-11. doi: 10.26724/2079-8334-2019-1-67-7. (in Ukrainian).
3. Abaturov AE, Babich VL. Drug modulation of activity of microRNA generation in functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi in children. Zdorov'e rebenka. 2019;14(2):89-95. doi: 10.22141/2224-0551.14.2.2019.165544. (in Ukrainian).
4. Abaturov AE, Babich VL. The role of microRNA in diseases of the biliary system. Zdorov'e rebenka. 2017;12(7):841-847. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116191. (in Ukrainian).
5. Antomonov Mlu. Matematicheskaiia obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh daniykh [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. Kyiv: Firma malogo druku; 2006. 558 p. (in Russian).

6. Babich VL. Application of ursodeoxycholic acid in the treatment of functional disorders of the biliary system. *Modern medical technologies*. 2017;(34):64-70. (in Ukrainian).
7. Vakhrušev YaM, Khokhlačeva NA, Mikheeva PS, Suchkova EV. The mechanisms of the disorders of motor-evacuation function of gall bladder and their importance in the development of cholelithiasis. *Arhiv" vnutrennej mediciny*. 2018;8(39):53-58. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-53-58. (in Russian).
8. Volosovec OP, Zubarenko OV, Kryvopustov SP, et al. *Pediatric gastroenterology and pathology of the early age: study guide*. Odessa: Druk Pivden'; 2017. 165-180 pp. (in Ukrainian).
9. Dvoirin VV, Klimentov AA. *Metodika kontroliruemyykh ispytaniy [The methodology of controlled trials]*. Moscow: Medicine; 1985. 144 p. (in Russian).
10. Ministry of Health of Ukraine. Order on January 29, 2013 № 59. On Adoption Of Unified Clinical Protocols for Medical Care for Children with Digestive Diseases. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0059282-13>. Accessed: January 29, 2013. (in Ukrainian).
11. Castro RE, Ferreira DMS, Afonso MB, et al. miR-34a/SIRT1/p53 is suppressed by ursodeoxycholic acid in the rat liver and activated by disease severity in human non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013 Jan;58(1):119-25. doi: 10.1016/j.jhep.2012.08.008.
12. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
13. Hayes CN, Chayama K. MicroRNAs as Biomarkers for Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2016 Feb 24;17(3):280. doi: 10.3390/ijms17030280.
14. Katsushima F, Takahashi A, Sakamoto N, Kanno Y, Abe K, Ohira H. Expression of micro-RNAs in peripheral blood mononuclear cells from primary biliary cirrhosis patients. *Hepatol Res*. 2014 Oct;44(10):E189-97. doi: 10.1111/hepr.12198.
15. Kennedy I, Francis H, Meng F, Glaser S, Alpini G. Diagnostic and therapeutic potentials of microRNAs in cholangiopathies. *Liver Res*. 2017 Jun;1(1):34-41. doi: 10.1016/j.livres.2017.03.003.
16. Letelier P, Riquelme I, Hernández AH, Guzmán N, Fariás JG, Roa JC. Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Biliary Tract Cancers. *Int J Mol Sci*. 2016 May 23;17(5). pii: E791. doi: 10.3390/ijms17050791.
17. Otsuka M, Kishikawa T, Yoshikawa T, et al. MicroRNAs and liver disease. *J Hum Genet*. 2017 Jan;62(1):75-80. doi: 10.1038/jhg.2016.53.
18. Panella M, Carotenuto P, Braconi C. MicroRNAs link inflammation and primary biliary cholangitis. *Non-coding RNA Investig* 2018;2:29. doi: 10.21037/ncr.2018.05.02.
19. Sakamoto T, Morishita A, Nomura T, et al. Identification of microRNA profiles associated with refractory primary biliary cirrhosis. *Mol Med Rep*. 2016 Oct;14(4):3350-6. doi: 10.3892/mmr.2016.5606.
20. Tabibian JH, Lindor KD. Ursodeoxycholic Acid Treatment in Primary Sclerosing Cholangitis. In: Forman LM, editor. *Primary Sclerosing Cholangitis: Current Understanding, Management, and Future Developments*. Geneva, Switzerland: Springer International Publishing; 2017. 145-152 pp. doi: 10.1007/978-3-319-40908-5_11.

Отримано/Received 08.09.2019

Рецензовано/Revised 20.09.2019

Прийнято до друку/Accepted 03.10.2019

Information about authors

A.E. Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: alexabatur@ua.gov; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

V.L. Babych, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: babich.veronica84@gmail.com; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9261-9051>

Information about funding

The work is carried out in accordance with the scientific research plan of the State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine. The research funding institution is the MH of Ukraine.

All patients and their parents signed the informed agreement for participating in this study.

Абатуров А.Е., Бабич В.Л.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

Прогнозирование холеретической терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди у детей

Резюме. Актуальность. На современном этапе важное значение приобретает ранняя диагностика функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди (ФР ЖП и СФО) у детей и своевременное назначение эффективной холеретической терапии. **Цель работы:** определить прогностические факторы риска развития ФР ЖП и СФО у детей и спрогнозировать эффективность холеретической терапии с добавлением препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). **Материалы и методы.** Обследованы и пролечены 70 детей с ФР ЖП и СФО в возрасте от 4 до 14 лет. С помощью последовательного (секвенционного) анализа Вальда проанализированы 140 клинико-лабораторных, молекулярно-генетических и инструментально-диагностических параметров, для каждого из них рассчитан относительный риск (ОР) и диагностический коэффициент. **Результаты.** Факторами риска развития ФР ЖП и СФО установлены: наличие ФР ЖП и СФО у отца и родственников по линии матери (ОР = 1,60 и ОР = 1,60 соответственно), масса тела при рождении менее 3 кг (ОР = 1,95), возникновение первого эпизода клинико-параclinical проявлений в возрасте от 2 до 6 лет (ОР = 1,47), уровни показателей биохимической гепатограммы: холестерин — 43,7–52,0 ммоль/л (ОР = 1,83), аспартатаминотрансферазы — 45,0–59,0 н/л (ОР = 3,21) и аланинаминотрансферазы — 28,3–38,0 н/л (ОР = 3,21). Определена высокая эффективность холеретической терапии с добавлением

препаратов УДХК при ФР ЖП и СФО у детей (ОР = 4,13). Существенное значение приобретает использование УДХК в холеретической терапии в анамнезе заболевания (ОР = 3,67). Установлено, что после получения лечения у детей в качестве протекторного фактора определены уровни экспрессии микро-РНК-378f — 3,07–6,14 усл.ед. (ОР = 0,37), микро-РНК-4311 — 2,51–5,01 усл.ед. (ОР = 0,18), микро-РНК-4714-3p — 3,19–6,38 усл.ед. (ОР = 0,31). Разработаны математические модели, которые можно использовать для установления вероятности развития функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди у детей и для определения эффективности их холеретической терапии. **Выводы.** Высокие показатели эффективности и простота в использовании математических моделей прогноза вероятности развития функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди у детей и прогнозирования эффективности холеретической терапии с добавлением препаратов урсодезоксихолевой кислоты позволяют рекомендовать их в практической деятельности педиатра, семейного врача и детского гастроэнтеролога для своевременного назначения рациональной терапии и проверки ее эффективности.

Ключевые слова: функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди, микро-РНК-4714-3p, холеретическая терапия; урсодезоксихолевая кислота; прогнозирования; математическая модель; дети

A.E. Abaturov, V.L. Babych

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Predicting the effectiveness of choleric therapy for functional disorders of the gallbladder and the sphincter of Oddi in children

Abstract. Background. Early detection of functional disorders of the gallbladder and the sphincter of Oddi in children and timely prescription of effective choleric therapy becomes important at the present stage. The purpose of the study was to determine prognostic risk factors for the development of functional disorders of the gallbladder and the sphincter of Oddi in children and to predict the effectiveness of choleric therapy with the addition of ursodeoxycholic acid (UDCA). **Materials and methods.** Seventy children with functional disorders of the gallbladder and the sphincter of Oddi aged 4 to 14 years were examined and treated. One hundred and forty clinical-laboratory, molecular-genetic and instrumental-diagnostic parameters were analyzed with the help of Wald's sequential analysis. Relative risk (RR) and diagnostic coefficient were calculated for each of them. **Results.** Risk factors for the development of functional disorders of the gallbladder and the sphincter of Oddi were the presence of functional disorders of the gallbladder and the sphincter of Oddi in the father and relatives by maternal lineage (RR is 1.60 and 1.60, respectively), body weight at birth less than 3 kg (RR = 1.95), the onset of the first episode of clinical and paraclinic manifestations at the age of 2 to 6 years (RR = 1.47), the levels of biochemical hepatogram indicators: cholesterol — 43.7–52.0 mmol/l (RR = 1.83), aspartate aminotransferase — 45.0–59.0 n/l (RR = 3.21) and alanine ami-

notransferase — 28.3–38.0 n/l (RR = 3.21). High efficiency of choleric therapy with the addition of UDCA drugs in functional disorders of the gallbladder and the sphincter of Oddi in children was established (RR = 4.13). The use of UDCA as a part of choleric therapy in the past medical history is of significant importance (RR = 3.67). It was found that after receiving treatment, the levels of expression of microRNA-378f — 3.07–6.14 c.u. (RR = 0.37), microRNA-4311 — 2.51–5.01 c.u. (RR = 0.18), microRNA-4714-3p — 3.19–6.38 c.u. (RR = 0.31) are determined in children as a protective factor. Mathematical models have been developed that can be used to evaluate the risk of developing functional disorders of the gallbladder and the sphincter of Oddi in children and the effectiveness of choleric therapy. **Conclusions.** High efficiency and simplicity in the use of mathematical models for determining the risk of functional disorders of the gallbladder and the sphincter of Oddi in children and predicting the effectiveness of choleric therapy with the addition of ursodeoxycholic acid allow us to recommend them in the practice of a pediatrician, family physician and pediatric gastroenterologist for timely prescription of rational therapy and checking its effectiveness.

Keywords: functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi; choleric therapy; ursodeoxycholic acid; prediction; mathematical model; children