

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 17, № 8, 2022

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС

95264

www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house



ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

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 17, № 8, 2022

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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



mif-ua.com



Open Journal System



Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 17, № 8, 2022

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

Передплатний індекс 95264



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

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

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

*З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби*

v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань
України, в яких можуть публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів
доктора і кандидата наук. Наказ МОН України
від 23.12.2022 р. № 1166. Категорія А

Рекомендується до друку та до поширення
через мережу Інтернет рішенням ученої ради
Дніпровського державного медичного університету
від 28.12.2022 р., протокол № 4

Українською та англійською мовами
Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 21341-11141ПР.
Видано Міністерством юстиції України 09.06.2015 р.

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 8,37
Зам. 2022-сн-126. Тираж 12 000 пр.

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

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

**Головний редактор
Абатуров О.Є.**

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ)
Больбот Ю.К. (Дніпро)
Волосовець О.П. — заступник головного
редактора (Київ)
Гнатейко О.З. (Львів)
Дегтяр В.А. (Дніпро)
Іванов Д.Д. (Київ)
Карімджанов І.А. (Узбекистан)
Крамарьов С.О. (Київ)
Кривопустов С.П. (Київ)
Крючко Т.О. (Полтава)
Леженко Г.О. (Запоріжжя)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя)
Омельченко Л.І. (Київ)
Хайтович М.В. (Київ)
Чернишова О.Є. (Лиман)
Guggenbichler J. Peter (Німеччина)
Landrigan Philip J. (США)
Valenta Rudolf — заступник головного
редактора (Австрія)
Vasylyeva Tetyana L. (США)
Yulish Yevgeniy I. — заступник головного
редактора (Ізраїль)

Наукові консультанти

Антипкін Ю.Г. (Київ)
Аряєв М.Л. (Одеса)
Бережний В.В. (Київ)
Бондаренко І.М. (Дніпро)

**Відповідальний секретар
Бабич В.Л. (Дніпро)**

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Дніпровський державний медичний університет, 2022
© Донецький національний медичний університет, 2022
© Заславський О.Ю., 2022



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 17, № 8, 2022

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

Subscription index 95264 (in Ukraine)



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

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department info@mif-ua.com
Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department
v_iliyna@ukr.net

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

Order of the MES from 23.12.2022 № 1116

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 28/12/2022, Protocol № 4

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 21341-11141ПР.
Issued by the Ministry of Justice of Ukraine 09/06/2015.

Folio 60x84/8. Printer's sheet 8.37.
Order 2022-ch-126. Circulation 12 000 copies.

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

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Aleksandr Abaturov

Editorial Board

Beketova H.V. (Kyiv)
Bolbot Yu.K. (Dnipro)
Volosovets O.P. — Deputy Editor-in-Chief (Kyiv)
Gnateiko O.Z. (Lviv)
Digtyar V.A. (Dnipro)
Ivanov D.D. (Kyiv)
Karimdjanov Ilkhamdjan A. (Uzbekistan)
Kramarov S.O. (Kyiv)
Krivopustov S.P. (Kyiv)
Kryuchko T.A. (Poltava)
Lezhenko G.O. (Zaporizhzhia)
Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia)
Omelchenko L.I. (Kyiv)
Khaitovych M.V. (Kyiv)
Chernyshova O.Ye. (Lyman)
Guggenbichler J. Peter (Germany)
Landrigan Philip J. (USA)
Valenta Rudolf — Deputy Editor-in-Chief (Austria)
Vasyl'yeva Tetyana L. (USA)
Yulish Yevgeniy I. — Deputy Editor-in-Chief (Israel)

Academic Advisor

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

Executive Secretary
Babych V.L. (Dnipro)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Dnipro State Medical University, 2022
© Donetsk National Medical University, 2022
© Zaslavsky O.Yu., 2022

УДК 616-002.77-053.2:546:41+616-008.9

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.8.2022.1542>Антипкін Ю.Г.¹, Марушко Ю.В.², Омельченко Л.І.¹, Муквіч О.М.¹, Людвік Т.А.²,
Бондаренко Н.Ю.¹, Бовкун О.А.², Ісмакаєва Д.Л.¹¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Стан кальцієвого гомеостазу і окремі аспекти його порушень при ювенільному ідіопатичному артриті

Резюме. Актуальність. У патогенезі ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) головну роль відіграють імунopatологічні зміни в організмі з втратою толерантності до елементів власних тканин, при цьому важливе значення мають порушення в обміні кальцію (Са) та метаболізмі кісткової тканини, які виникають внаслідок аутоімунного запалення, застосованої фармакотерапії та дії низки інших чинників, що негативно впливають на кальцієвий гомеостаз в організмі. **Мета дослідження:** дослідити особливості кальцієвого гомеостазу й окремі аспекти його порушень з оцінкою структурно-функціонального стану кісткової тканини при ЮІА з урахуванням клінічних підтипів і активності захворювання. **Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 62 дитини з ЮІА, з них 11 із системним і 51 пацієнт з оліго- та поліартритом віком від 3,5 до 16 років. Визначали концентрації у сироватці крові загального кальцію (за допомогою тест-набору Lacheta, Чехія), зв'язаного з білком та ультрафільтрованої фракції, вміст неорганічного фосфору (загальноприйнятим спектрофотометричним методом за допомогою аналізатора Cobas 6000 з використанням тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія), активність загальної лужної фосфатази (ЛФ) і активність її ізоферментів (кісткової та кишкової) з використанням тест-системи Lacheta (Чехія). Проводили ультразвукову остеометрію п'яткової (трабекулярної) кістки за допомогою апарата Achilles фірми Lunar (США). **Результати.** Встановлено вірогідне зменшення середньої концентрації загального кальцію, кальцію, зв'язаного з білком, при системному ЮІА та при високій активності захворювання. Концентрація ультрафільтрованої фракції кальцію знижувалася лише при високій активності хвороби. Середня концентрація неорганічного фосфору в дітей з оліго- та поліартритами перебувала в межах норми, а при системному ЮІА — знижувалася. Вірогідне зниження вмісту неорганічного фосфору в сироватці крові відмічено у пацієнтів з високою активністю системного ЮІА. При високій активності хвороби у дітей із системним ЮІА виявляється вірогідне зниження показників активності загальної ЛФ та її кісткового ізоферменту. У хворих на ЮІА (оліго-, поліартрит) з повільно прогресуючим перебігом ревматичного процесу протягом першого року захворювання вірогідно змінювався лише показник широкосмугового ослаблення ультразвуку, швидкість поширення ультразвуку та індекс міцності кісткової тканини не змінювалися. У пацієнтів з більшою тривалістю хвороби суттєво зменшувалися всі денситометричні показники. У групі хворих із системним ЮІА та швидко прогресуючим перебігом, високою активністю захворювання, що потребувало глюкокортикоїдної терапії, значна втрата кісткової маси відзначалася вже наприкінці 1-го року захворювання. **Висновки.** При ЮІА мають місце зміни в показниках концентрації загального кальцію та його білково зв'язаної та ультрафільтрованої фракції у сироватці крові,

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

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

Для кореспонденції: Муквіч Олена Миколаївна, доктор медичних наук, професор, завідувач відділення дитячої ревматології та автозапальних захворювань ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, Україна; факс: +380 (44) 483-80-26; e-mail: olena.mukvich@gmail.com; контактний тел.: +380 (50) 383-12-50For correspondence: Olena Mukvich, MD, Professor, Head of the Department of Pediatric Rheumatology and Autoinflammatory Diseases of the State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine", Platona Maiborody st., 8, Kyiv, Ukraine; fax: +380 (44) 483-80-26; e-mail: olena.mukvich@gmail.com; phone: +380 (50) 383-12-50

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

які свідчать про напруженість кальцій-фосфорного обміну та можливий дефіцит кальцію в організмі вже на ранніх стадіях патологічного процесу. Зниження активності ферменту лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту асоціюється з порушеннями структурно-функціонального стану кісткової системи у хворих на ЮІА, що прогресують із тривалістю хвороби. Хворі з ЮІА потребують своєчасної діагностики та моніторингу порушень кальцій-фосфорного обміну з оцінкою структурно-функціонального стану кісткової системи для цілеспрямованої корекції комплексної терапії за рахунок застосування препаратів для підвищення процесів регенерації кісткової тканини та зменшення прогресування остеопенії й остеопорозу і збереження здоров'я зростаючого організму.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит; кальцій; лужна фосфатаза; вітамін D; діти

Вступ

Ревматичні хвороби у дітей залишаються однією із серйозних медико-соціальних світових проблем, що обумовлено відсутністю зменшення їх поширеності, хронічним перебігом патологічного процесу з періодами загострень і ремісій, високим ризиком ускладнень та формуванням категорії пацієнтів з особливими потребами [1].

У структурі цих хвороб перше місце посідає ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), до якого відносять всі артрити невідомої етіології, що виникають у дітей до 16 років. Головну роль у патогенезі ЮІА відіграють імунopatологічні зміни в організмі з втратою толерантності до елементів власних тканин. Одночасно важливе значення при цих процесах мають порушення в обміні кальцію (Ca) та метаболізмі кісткової тканини, які виникають у пацієнтів внаслідок автоімунного запалення, застосованої фармакотерапії та дії низки інших чинників, що негативно впливають на кальцієвий гомеостаз в організмі [2].

Кальцій, як головний мінеральний компонент скелетної тканини, входить до складу кристалів гідроксиапатиту та в асоціації з колагеном відіграє найважливішу роль у формуванні міцної та функціонально повноцінної кістки. У кістках міститься до 90–99 % усієї кількості Ca в організмі людини, що в сукупності з іншими неорганічними компонентами кісткового матриксу складає половину їх ваги. Скелетний нерозчинний кальцій перебуває в динамічній рівновазі з фізико-хімічними розчинними формами кальцію, що циркулює у плазмі крові. Встановлено, що загальний кальцій плазми складається із фракції кальцію, пов'язаного з білками (40 %), кальцію, з'єднаного із нітратними та фосфатними іонами (10 %), та іонізованого кальцію (50 %) [3].

Іонізований кальцій є фізіологічно активною формою цього макроелементу та діє як внутрішньоклітинний вторинний посередник, бере участь у передачі нервових імпульсів, забезпечує нервово-м'язову збудливість, процеси коагуляції крові, а також бере участь у дії внутрішньоклітинних посередників, таких як цАМФ (циклічний аденозинмонофосфат) та інозитол-1,4,5-трифосфат і опосередковано забезпечує клітинну відповідь на численні гормони: глюкагон, вазопресин, секретин тощо.

Головний гомеостатичний механізм, що контролює концентрацію кальцію у плазмі, пов'язаний із функціями парашитовидної та щитовидної залоз і біоло-

гічно активного метаболіту вітаміну D₃, кальцитріолу (1,25(OH)₂D₃). Хоча гормон парашитовидної залози, кальцитонін та 1,25(OH)₂D₃ у підтриманні кальцієвого гомеостазу мають першорядне значення, свій внесок у ці процеси роблять також неорганічний фосфат, інсулін, гормон росту, тироксин, андрогени, естрогени, магній, цинк та низка інших макро- й мікроелементів і біологічно активних речовин [4].

Обмін скелетного кальцію в організмі змінюється з віком. Показано, що він становить 100 % на рік у немовлят до першого року життя та знижується до швидкості обміну 10 % у старших дітей.

Зростання дитини передбачає вміст кальцію в кістках скелета близько 150 г/добу аж до закінчення перших 10 років життя. У період пікового підліткового зростання, коли розвиток кісток перебуває на максимумі, вміст кальцію в організмі може становити від 275 до 500 мг/добу. У здорових людей концентрація загального кальцію у плазмі коливається від 2,2 до 2,5–2,6 ммоль/л. Близько 90 % кальцію, зв'язаного з білками, зв'язано з альбуміном, інша частина кальцію, що залишилася, зв'язана із глобулінами. Фракції кальцію, зв'язаного нітратними та фосфатними іонами, й іонізований кальцій ультрафільтруються, і, таким чином, 60 % загального кальцію сироватки проходить крізь напівпроникні клітинні мембрани та включається у процеси внутрішньоклітинного метаболізму. Концентрація іонізованого кальцію у крові в нормі коливається від 0,94 до 1,33 ммоль/л і становить в середньому 1,14 ммоль/л. Саме ця фракція, як фізіологічно найважливіша, ретельно підтримується регуляторним впливом паратиреоїдного гормону, кальцитоніну і 1,25(OH)₂D₃. Механізми дії вітаміну D пов'язані не тільки з впливом на обмін кальцію, але і з процесами, які регулюють функціональну активність остеобластів, імунних клітин, функціональний стан м'язової тканини, центральної нервової й інших систем організму [5].

Протягом останніх років стан кальцієвого обміну та проблеми остеопенії й остеопорозу при ревматичних хворобах привертають пильну увагу багатьох зарубіжних і вітчизняних дослідників. Доведено, що у розвитку та прогресуванні властивого для ЮІА периферичного та загального остеопорозу, викликаного цитокіновим дисбалансом при автоімунному запаленні, суттєва роль належить недостатності вітаміну D та порушенням процесів формування матриксу й мінералізації кісткової тканини [6, 7].

При цьому прозапальні цитокіни ІЛ-6, ІЛ-11 виконують роль факторів росту попередників остеокластів і тим самим опосередковано посилюють процеси резорбції кісткової тканини, тоді як ІЛ-1В, ФНП стимулюють етапи дозрівання остеокластів, що безпосередньо беруть участь у цих процесах [8].

Вираженість і поширеність остеопенії й остеопорозу, за даними літератури [6, 9], корелює із особливостями клінічного перебігу окремих підтипів ЮІА, кількістю уражених суглобів, лабораторною активністю автоімунного запалення (підвищення ШОЕ, зниження гемоглобіну, диспротеїнемія, підвищення концентрації білків гострої фази), зменшенням концентрації вітаміну D у сироватці крові та зростанням вмісту в ній іонізованого кальцію [10].

Відомо, що призначення глюкокортикоїдної (ГК) терапії хворим на ЮІА поглиблює розлади кальцієвого обміну в організмі. Показано, що вже протягом перших тижнів лікування високими дозами ГК відзначається зниження абсорбції кальцію в кишечнику [11]. ГК також посилюють ниркову екскрецію і зменшують каналцеву реабсорбцію кальцію, зменшують кількість статевих гормонів, які мають анаболічну дію, що також впливає на метаболізм кісткової тканини та її міцність і може сприяти розвитку остеопорозу [12].

Між тим пацієнти, які отримують імунобіологічні препарати в комплексному лікуванні ЮІА, мають вірогідно кращі показники мінеральної щільності та міцності кісткової тканини, ніж ті, хто перебуває на стандартній базисній терапії (метотрексат, НПЗП), у них зменшується ризик переломів та прогресування остеопорозу [2].

Показано також позитивний вплив призначення хворим на ЮІА вітаміну D з метою корекції його дефіциту в організмі та поліпшення стану кістково-м'язової системи [13, 14].

Наведені дані щодо показників обміну кальцію при ювенільному ідіопатичному артриті більшою мірою свідчать про його порушення, при цьому підкреслюється, що рівень загального кальцію у сироватці крові хворих не завжди відображає стан істинного кальцієвого гомеостазу в організмі і не збігається з показниками вмісту іонізованої фракції, яка відповідає за основні фізіологічні ефекти дії цього мінералу.

Враховуючи вищевикладене, інтерес дослідження становить обмін кальцію в організмі хворих на ЮІА з визначенням окремих аспектів його порушень залежно від клінічних підтипів і активності захворювання.

Мета дослідження. Дослідити особливості обміну кальцію та окремі аспекти його порушень з оцінкою структурно-функціонального стану кісткової тканини при ювенільному ідіопатичному артриті з урахуванням клінічних підтипів і активності захворювання.

Матеріали та методи

Проведено загальноклінічне та лабораторне дослідження 62 дітей віком від 3,5 до 16 років з ювенільним ідіопатичним артритом, з них 11 із системним і 51 пацієнт з оліго- та поліартрикулярним підтипами захворю-

вання, які перебували на лікуванні у відділенні дитячої ревматології та автозапальних захворювань ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Контрольну групу становили 20 практично здорових дітей певної вікової категорії.

Діагнози ЮІА верифіковано на основі анамнестичних, клінічних даних і результатів додаткових методів обстеження відповідно до уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит, № 832 від 22.10.2012.

Середній вік хворих на ЮІА дітей становив $8,10 \pm 1,41$ року, з них 39 дівчаток та 23 хлопчики з середньою тривалістю хвороби $3,41 \pm 1,67$ року.

Для оцінки активності ЮІА використовували шкалу JADAS 27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), яка дозволяє визначати активність ЮІА за допомогою оцінки суми показників: 1) оцінка лікарем загального стану дитини (від 1 до 10 см); 2) оцінка стану батьками/пацієнтом (від 1 до 10 см); 3) оцінка та підрахунок кількості суглобів з активним артритом; 4) (ШОЕ-20) ÷ 10 (ШОЕ, визначена за методом Вестергрена) або (СРБ-10) ÷ 10 [15].

При надходженні до клініки 20 хворих мали високу (при олігоартриті > 4,2, при поліартриті > 10,5), 42 дитини — середню (при олігоартриті ≤ 4,2, при поліартриті ≤ 10,5) активність ЮІА. Середній показник всієї групи дітей з ЮІА (n = 62) дорівнював $17,46 \pm 6,06$, найвищі показники активності спостерігалися в дітей (n = 11) із системним артритом — $26,8 \pm 5,4$, що перевищує у 2,4 раза результати при поліартриті (середній показник за JADAS 27 становив $11,0 \pm 5,7$, а при олігоартриті — $4,6 \pm 7,1$).

Глюкокортикоїди на момент обстеження у підтримуючих дозах 5–10 мг/добу приймали 28 дітей, у цілому тривалість прийому ГК у цих дітей становила від 11 до 24 місяців. Інші 49 пацієнтів тривалий час отримували базисну терапію метотрексатом у комбінації з короткочасними курсами (3–4 тижні) нестероїдних протизапальних препаратів.

Всім дітям, окрім протокольного клінічного обстеження, додатково визначали концентрації у сироватці крові загального кальцію, зв'язаної з білком та ультрафільтрованої його фракцій, вміст неорганічного фосфору, активність загальної лужної фосфатази й активність її ізоферментів (кісткової та кишкової фракцій). Пацієнтам також проводили ультразвукову остеометрію п'яtkової (трабекулярної) кістки за допомогою апарата Achilles фірми Lunar (США).

Вміст загального кальцію в сироватці крові визначали за допомогою тест-набору Lachema (Чехія) відповідно до інструкції виробника. Принцип методу полягає в утворенні комплексу червоного кольору між кальцієм сироватки крові та гліюксаль-біс (2-гідроксианілом) у лужному середовищі, інтенсивність якого прямо пропорційна концентрації кальцію та визначається спектрофотометрично.

Кількість загального кальцію розраховували у ммоль/л сироватки крові за формулою: $\text{Ca}^{2+} (\text{ммоль/л}) = 2,5(A1/A2)$, де $\text{Ca}^{2+} (\text{ммоль/л})$ — концентрація загального кальцію у зразку, виражена у ммоль/л, A1 —

оптична густина зразка при $\lambda = 520\text{--}550$ нм, виміряна проти контролю; A2 — оптична густина стандарту при $\lambda = 520\text{--}550$ нм, виміряна проти контролю.

Для визначення вмісту протейнів'язаного кальцію у сироватці крові попередньо осаджували протейни 96% етанолом, центрифугували при 3000 об/хв протягом 15 хв та проводили гідроліз осаду з використанням 0,4 м (NaOH) при 100 °С протягом 10 хв. Визначення вмісту ультрафільтрованої фракції кальцію у сироватці крові базується на різниці вмісту загального та зв'язаного з протейнами кальцію [16].

Неорганічний фосфор у сироватці крові визначали загальноприйнятим спектрофотометричним методом за допомогою аналізатора Cobas 6000 з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія) [16]. Активність лужної фосфатази визначали за утворенням 4-нітрофенолу в результаті розщеплення субстрату 4-нітрофенілфосфату, використовуючи тест-системи виробництва Lachema (Чехія).

Активність кісткового ізоензиму визначали різницею між значенням активності загальної лужної фосфатази та термостабільної лужної фосфатази після прогрівання на водяній бані ($t\ 56\text{--}57$ °С) протягом 15 хв. Активність кишкового ізоензиму вимірювали після застосування специфічного інгібітора (5 Ммл фенілаланіну) за різницею значень активностей загальної та не заінгібізованої L-фенілаланіном лужної фосфатази [16]. Отримані дані оброблено загальноприйнятими статистичними методами з використанням пакета Microsoft Excel-10 та програми Statistica-10.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом інституту. Усі дослідження у хворих проведено за згодою хворих дітей та/або їхніх батьків.

Результати

Виявлено, що більшість досліджених показників кальцій-фосфорного обміну у сироватці крові хворих на ЮІА мають відмінності порівняно з показниками групи контролю (табл. 1).

Встановлено вірогідне зменшення середньої концентрації загального кальцію у сироватці крові пацієнтів з системним ЮІА та у хворих з високою активністю захворювання. Одночасно в усіх пацієнтів незалежно від клінічного підтипу ЮІА при наявності активності захворювання виявлено зниження показників концентрації кальцію, зв'язаного з білком.

Концентрація ультрафільтрованої фракції кальцію, яка представлена іонізованим кальцієм та кальцієм, з'єднаним із нітратними фосфатними йонами, була вірогідно ($p < 0,05$) знижена лише у хворих з вираженим автоімунним запальним процесом в організмі (висока активність хвороби). В окремих пацієнтів, переважно з поліартритом і олігоартритом, виявляли підвищення ультрафільтрованої фракції кальцію, що знайшло своє віддзеркалення у показнику середньої концентрації фракції у зазначених хворих ($1,84 \pm 0,09$ ммоль/л).

Середня концентрація неорганічного фосфору в сироватці крові у дітей з оліго- та поліартритами була в межах нормальних значень, при системному ЮІА спостерігали її зниження. Вірогідне зниження вмісту неорганічного фосфору в сироватці крові відносно показників групи здорових дітей ($p < 0,05$) відмічено у пацієнтів з високим ступенем активності ЮІА, що спостерігалось переважно при системному варіанті захворювання.

Аналіз показників активності ферменту лужної фосфатази та її ізоферментів у сироватці крові (табл. 2) показав, що при високій активності хвороби у дітей з системним ЮІА виявляється вірогідне ($p < 0,05$) зниження показників активності загальної лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту. Тенденція до зниження загальної ЛФ виявляється також і у хворих з середньою активністю ЮІА.

Оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на ЮІА дітей методом ультразвукової денситометрії п'яткової (трабекулярної) кістки показала наявність у них зниження швидкості поширення ультразвуку (ШПУ, м/с), яка залежить від щільності й еластичності кістки, зменшення широкосмугового ослаблення ультразвуку (ШОУ, дБ/МГц), що відображає кількість, розміри та просторову орієнтацію трабекул і зниження індексу міцності кісткової тканини (ІМ, %), що вираховувався на підставі ШПУ

Таблиця 1. Середні концентрації загального, ультрафільтрованого, зв'язаного з білком кальцію та неорганічного фосфору в сироватці крові при ювенільному ідіопатичному артриті ($M \pm m$, ммоль/л)

Показники	Значення показника у хворих на ЮІА (n = 62)				Група контролю, n = 20
	Підтипи		Активність за JADAS 27		
	системний, n = 11	оліго-, полі- артрит, n = 51	середня, n = 42	висока, n = 20	
Загальний кальцій	2,16 ± 0,08	2,34 ± 0,11	2,34 ± 0,11	2,17 ± 0,04**	2,45 ± 0,06
Кальцій, зв'язаний із білком	0,58 ± 0,04*	0,54 ± 0,02*	0,56 ± 0,04*	0,61 ± 0,04*	0,72 ± 0,06
Кальцій ультрафільтрований	1,62 ± 0,07	1,84 ± 0,09*	1,75 ± 0,03	1,58 ± 0,07***	1,66 ± 0,10
Неорганічний фосфор	1,29 ± 0,08	1,34 ± 0,05	1,26 ± 0,12*	1,09 ± 0,05*	1,43 ± 0,12

Примітки: * — зміни вірогідні порівняно з показниками здорових дітей ($p < 0,05$); ** — зміни вірогідні у хворих на ЮІА з різним ступенем активності ($p < 0,05$).

та ШОУ. У практично здорових дітей контрольної групи середні досліджувані ультразвукові параметри кісткової тканини становили: ШОУ — $108,7 \pm 1,2$ дБ/МГц; ШПУ — $1571,5 \pm 11,2$ м/с; ІМ — $88,4 \pm 2,8$ %.

У хворих на ЮІА (оліго-, поліартрит) з повільно прогресуючим перебігом ревматичного процесу протягом першого року захворювання вірогідно ($p < 0,05$) змінювався лише показник широкосмугового ослаблення ультразвуку. Швидкість поширення ультразвуку й індекс міцності кісткової тканини не змінювалися, зокрема, середні показники становили: ШОУ — $102,2 \pm 1,3$ дБ/МГц; ШПУ — $1581,0 \pm 5,8$ м/с; ІМ — $86,1 \pm 2,7$ %. У пацієнтів із тривалишим перебігом хвороби (1,5–3,0 року) виявлено суттєве зменшення всіх денситометричних показників. Середні їх величини у таких пацієнтів становили: ШОУ — $83,6 \pm 1,3$ дБ/МГц; ШПУ — $1492,0 \pm 8,7$ м/с; ІМ — $55,0 \pm 1,7$ %.

У групі хворих із системним ЮІА, серед яких майже всі пацієнти мали швидко прогресуючий перебіг, високу активність захворювання й отримували разом із базисними протиревматичними препаратами (метотрексат) глюкокортикоїди, значна втрата кісткової маси відмічалася вже наприкінці 1-го та на початку 2-го року захворювання, що знаходило віддзеркалення у показниках денситометрії кісткової тканини: ШОУ — $82,20 \pm 5,78$ дБ/МГц; ШПУ — $1503,0 \pm 16,2$ м/с; ІМ — $52,00 \pm 5,32$ %. У подальшому зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини прогресували зі збільшенням тривалості захворювання, становили через 2,5–3 роки: ШОУ — $74,2 \pm 6,4$ дБ/МГц; ШПУ — $1453,5 \pm 17,7$ м/с; ІМ — $44,9 \pm 8,3$ %, що віддзеркалювало розвиток генералізованого остеопорозу та збільшення ризику переломів кісток у пацієнтів.

Обговорення

Ювенільний ідіопатичний артрит належить до тяжких хронічних, прогресуючих захворювань, при яких досить швидко погіршується якість життя хворих, у дитини виникають особливі потреби у зв'язку з негативною дією аутоімунного запалення в організмі, зокрема, на стан кісткової тканини. Розвиток остеопенії як одного з ускладнень ЮІА пов'язаний не тільки з імунопатогенетичними особливостями самого захворювання, але й з порушеннями обміну речовин, зокрема кальцію, та процесів мінералізації і репарації кісткової тканини внаслідок негативної дії, тривалої патогенетичної

фармакотерапії з використанням протизапальних і базисних протиревматичних препаратів [7].

Зважаючи на це, у світі проведено багато досліджень щодо вивчення кальцій-фосфорного обміну та розвитку остеопенії й остеопорозу при цьому захворюванні. Виявлено, що при ЮІА у більшості хворих (майже 60–80 % випадків) спостерігається дефіцит або недостатність в організмі вітаміну D, одного з головних регуляторів кальцій-фосфорного обміну. Проведено дослідження серед населення, зокрема серед хворих на ЮІА, які виявили поширеність дефіциту кальцію в організмі, що негативно впливає на формування піка кісткової маси та сприяє розвитку остеопенії й остеопорозу, підвищує ризик переломів. Показано також, що дефіцит кальцію в організмі не завжди корелює зі зниженням вмісту загального кальцію у сироватці крові [12].

Результати проведених нами досліджень продемонстрували, що в дітей з ЮІА порівняно з показниками здорових дітей контрольної групи має місце зниження вмісту загального кальцію в сироватці крові та зменшення його білокзв'язаної фракції при всіх підтипах захворювання незалежно від ступеня активності патологічного процесу.

Оскільки комплекси кальцію з білками сироватки крові служать своєрідним депо цього макроелемента, можна вважати, що зменшення концентрації білокзв'язаної фракції кальцію відображає першочерговий етап використання депонованого кальцію для підтримання його балансу в організмі хворої дитини та забезпечення необхідного рівня іонізованого кальцію в сироватці крові, який відповідає за головні функції цього макроелемента. Концентрація іонізованого Са при цьому може коливатися як у бік підвищення її, так і, навпаки, зменшення. Такі зміни у концентраціях білокзв'язаного та іонізованого кальцію в сироватці крові у хворих на ЮІА підтверджують нестабільність кальцієвого гомеостазу, його напруженість вже на ранніх стадіях захворювання. Про напруженість обміну кальцію в організмі при ЮІА свідчать також зниження середніх показників концентрації ультрафільтрованої фракції у пацієнтів (переважно з системним ЮІА з гострим дебютом і перебігом захворювання) та їх підвищення у дітей з оліго- та поліартикулярними підтипами хвороби при тривалому хронічному перебігу у періодах загострення. Виявлені зміни у кальцієвому гомеостазі у хворих на ЮІА збігаються з результатами визначення

Таблиця 2. Активність лужної фосфатази та її кісткового й кишкового ізоферментів у сироватці крові при ювенільному ідіопатичному артриті ($M \pm t$, од/л)

Показники лужної фосфатази	Значення показника у хворих на ЮІА, n = 62				Група контролю, n = 20
	Підтипи		Активність за JADAS 27		
	системний, n = 11	оліго-, поліартрит, n = 51	середня, n = 42	висока, n = 20	
Загальна	113,80 ± 6,99*	130,20 ± 7,76	118,20 ± 5,71*	92,10 ± 7,89*. **	132,30 ± 3,85
Кісткова	80,31 ± 2,78*	115,80 ± 8,12	99,60 ± 2,03	74,20 ± 2,07*. **	112,0 ± 3,55
Кишкова	31,80 ± 3,71	37,28 ± 4,52	33,00 ± 4,06	29,30 ± 3,21	35,40 ± 2,11

Примітки: * — зміни вірогідні порівняно з показниками у групі здорових дітей ($p < 0,05$); ** — зміни вірогідні у хворих на ЮІА з різним ступенем активності ($p < 0,05$).

у них зниженої активності ферменту лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту, що відображає інгібування процесів кісткоутворення у хворих дітей, оскільки ці ферменти виробляються остеобластами, клітинами, що забезпечують формування кісткового матриксу.

У літературі також опубліковано дані про зменшення концентрації загального кальцію та зниження активності лужної фосфатази в сироватці крові у хворих на ЮІА, що збігається з отриманими нами результатами [4].

Зниження концентрації неорганічного фосфору в сироватці крові у хворих на ЮІА, враховуючи його фізіологічну роль, а саме участь в енергетичному обміні, окиснювально-відновних реакціях в організмі, можна розглядати як один з лабораторних показників порушення внутрішньоклітинного метаболізму й пов'язувати з розвитком млявості, гіпотонії, слабкості та значного зниження фізичної активності та працездатності у пацієнтів.

Виявлені зміни у показниках кальцій-фосфорного обміну, а саме знижені концентрації кальцію та неорганічного фосфору у сироватці крові асоціюються з наявністю у хворих на ЮІА дефіциту вітаміну D, який сприяє зменшенню їх абсорбції в кишечнику та недостатньому надходженню з харчуванням.

Оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини в обстежених пацієнтів за допомогою скринінгової ультразвукової денситометрії показала наявність зниження її показників вже на першому році захворювання, прогресування виявлених порушень зі збільшенням тривалості хвороби та більшу вираженість зміни кісткової тканини у пацієнтів, які отримували глюкокортикостероїди. Ці дані підтверджують, що вираженість остеопенічних порушень у дітей з ЮІА тісно пов'язана з тривалістю хвороби, активністю автоімунного процесу та характером застосованої терапії. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини розвивається вже на перших роках хвороби, прогресує у подальшому і призводить до розвитку загального остеопорозу з високим ризиком переломів, що призводить до зниження якості життя й інвалідизації пацієнтів.

Висновки

При ЮІА мають місце зміни в показниках концентрації загального кальцію та його білокзв'язаної і ультрафільтрованої фракції у сироватці крові, які свідчать про напруженість кальцій-фосфорного обміну та можливий дефіцит кальцію в організмі вже на ранніх стадіях патологічного процесу.

Зниження активності ферменту лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту асоціюється з порушеннями структурно-функціонального стану кісткової системи у хворих на ЮІА, що прогресують з тривалістю хвороби.

Хворі з ЮІА потребують своєчасної діагностики та моніторингу порушень кальцій-фосфорного обміну з оцінкою структурно-функціонального стану кісткової системи для цілеспрямованої корекції комплексної терапії за рахунок застосування препаратів з метою активації процесів регенерації кісткової тканини та зменшення

прогресування остеопенії й остеопорозу і, таким чином, поліпшення здоров'я зростаючого організму дитини.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана в рамках НДР за бюджетні кошти.

Внесок авторів. Антупкін Ю.Г. — концепція і дизайн дослідження; Марушко Ю.В. — аналіз отриманих даних; Омельченко Л.І., Мукавіч О.М. — аналіз отриманих даних, написання тексту; Людвік Т.А., Бондаренко Н.Ю., Бовкун О.А., Ісмакаєва Д.Л. — збирання й обробка матеріалів.

Список літератури

1. Sheila T., Angeles-Han., Sarah Ringold, et al. American College of Rheumatology. Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care & Research*. Vol. 71. No. 6. June 2019. P. 703-716.
2. Шевченко Н.С., Богмат Л.Ф., Хаджинова Ю.В. Стан кісткової тканини в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2021. № 1(113). С. 45-52. doi: 10.15574/SP. 2021.113.45.
3. James L., Lewis III, MD Brookwood Baptist Health and Saint Vincent's Ascension Health, Birmingham, oct. 2021.
4. Sufia Khatun Sumi, Shahana Rahman, Mohammad Immul Islam, Mohammad Mahbubul Islam, Manik Kumar Taluder. Assessment of vitamin D, Calcium, inorganic phosphate, alkaline phosphatase and parathormone in juvenile idiopathic arthritis patients Bangladesh S. *Child Health*. 2019. Vol. 43(3). 145-151.
5. Поворознюк В.В., Віленський А.Б., Григор'єва Н.В. Остеопенічний синдром у дітей та підлітків: фактори ризику, діагностика, профілактика. *Методичний посібник*. Київ, 2001. 28 с.
6. Марушко Т.В., Голубовська Ю.Є. Чи можливо передбачити остеопенію у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит? *Здоров'я дитини*. 2019. Т. 14. № 7.
7. Calcium requirements in adolescents. Steven A. Abrams, MD. All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Literature review current through: Aug. 2022. This topic last updated: Feb 11, 2021.
8. Lisakovska O., Shymanskyi I., Labudzynskyi D., Mazanova A., Veliky M. Vitamin D Auto-/Paracrine System Is Involved in Modulation of Glucocorticoid-Induced Changes in Angiogenesis/Bone Remodeling Coupling. *International Journal of Endocrinology*. Vol. 2020. Article ID 8237610. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8237610>.
9. Wu Q., Chaplin H., Ambrose N., et al. Juvenile arthritis disease activity score is a better reflector of active disease than the disease activity score 28 in adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2016. Vol. 75(3). P. 635-636.
10. Koller G., Katz S., Charrois T.L., Ye C. Arch Osteoporos, 2019 Feb 5. Vol. 14(1). P. 16. doi: 10.1007/s11657-019-0570-9. PMID: 30723883.
11. Adami G., Saag K.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2019 Concise Clinical Review. *Osteoporos Int*. 2019. 30. II 45.
12. Rolando C., Leanne W. The impact of Rheumatic Diseases and Their Treatment on Bone Strength Development in Childhood. In: Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B., Wedderburn L.R., editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016. P. 693-05.
13. Mazanova A.O., Makarova O.O., Khomenko A.V., Vasylevska V.M., Lototska O.Yu., Shymanskyi I.O., Veliky M.M. The impact of vitamin D3 on bone remodeling in different types of experimental

pathology. *Ukr. Biochem. J.* 2022. Vol. 94(3). P. 5-15. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj94.03.005>.

14. Janicka-Szczepaniak M., Orczyk K., Szymbor K., Smolevska E. Is it possible to predict a risk of osteoporosis in patients with juvenile idiopathic arthritis? A study of serum levels of bone turnovers. *J. Acta Biochimica Polonica.* 2018. Vol. 65(2). P. 297-302.

15. Anderson J., Caplan L., Yazdany J., et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommen-

dations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2012. Vol. 64(5). P. 640-647.

16. Лабораторний довідник «Сінево». Київ: ТОВ «Доктор Медіа», 2013. С. 178-179.

Отримано/Received 04.10.2022

Рецензовано/Revised 12.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 21.10.2022 ■

Information about authors

Y.G. Antypkin, MD, PhD, professor, academician of NAMS of Ukraine, Director of State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-8018-4393>.

Yu.V. Marushko, MD, PhD, professor, head Postgraduate Education Department, A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv; e-mail: iurii.marushko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

L.I. Omelchenko, MD, PhD, professor of the Department of Pediatric Rheumatology and Autoinflammatory Diseases, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2989-9278>.

O.M. Mukvich, MD, PhD, professor, head of the Department of Pediatric Rheumatology and Autoinflammatory Diseases, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: olena.mukvich@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6405-4997>.

T.A. Liudvik, PhD, assistant of the Postgraduate Education Department A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv; e-mail: tetiana.liudvik@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1130-1111>. N.Y. Bondarenko, PhD, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine"; e-mail: vrachnb73@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7982-0970>.

O.A. Bovkun, PhD, assistant of the Postgraduate Education Department A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv; e-mail: ksunyabov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7091-4025>.

D.L. Ismakaieva, Graduated student of the Department of Pediatric Rheumatology and Autoinflammatory Diseases, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: rinchik205@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2149-628X>.

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

Information about funding. This study work was carried out as part of a research project using the budget funds.

Authors' contribution. Yu.G. Antypkin — research concept and design; Yu.V. Marushko — analysis of the received data; L.I. Omelchenko, O.M. Mukvich — analysis of the received data, writing the text; T.A. Liudvik, N.Yu. Bondarenko, O.A. Bovkun, D.L. Ismakaieva — collection and processing of materials.

Yu.G. Antypkin¹, Yu.V. Marushko², L.I. Omelchenko¹, O.M. Mukvich¹, T.A. Liudvik², N.Yu. Bondarenko¹, O.A. Bovkun², D.L. Ismakaieva¹

¹State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Calcium homeostasis and certain aspects of its disturbances in juvenile idiopathic arthritis

Abstract. Background. In the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis (JIA), the main role is played by immunopathological changes in the body with a loss of tolerance to the elements of own tissues; herewith, disorders of calcium and bone metabolism are very important. Such changes occur as a result of autoimmune inflammation, pharmacotherapy, and the influence of a number of other factors that negatively affect calcium homeostasis in the body. Purpose: to study the features of calcium homeostasis and certain aspects of its disorders with an assessment of the structural and functional state of bone tissue, taking into account clinical subtypes and disease activity. **Material and methods.** Sixty-two children with JIA aged 3.5 to 16 years were examined, of them 11 had systemic and 51 had oligo- and polyarthritis. There were determined serum concentrations of a total calcium using the Lachema test kit (Czech Republic), protein-bound and ultrafiltered fractions, content of inorganic phosphorus (with the generally accepted spectrophotometric method using the Cobas 6000 analyzer and test systems by Roche Diagnostics, Switzerland), the activity of total alkaline phosphatase and its isoenzymes (bone and intestinal) using the Lachema test system (Czech Republic). Ultrasonic osteometry of the calcaneal (trabecular) bone was performed on the Achilles device (Lunar, USA). **Results.** A significant decrease was found in the average concentration of total calcium, protein-bound calcium in systemic JIA and in high disease activity. The concentration of the ultrafiltered calcium fraction decreased only with high disease activity. The average concentration of inorganic phosphorus in children with oligo- and polyarthritis was within the normal range, while in systemic JIA it decreased. A significant decrease in the serum content of inorganic

phosphorus, as well as in the activity of total alkaline phosphatase and its bone isoenzyme was detected in patients with high activity of systemic JIA. In patients with JIA (oligo-, polyarthritis) characterized by a slowly progressive rheumatic process, only the indicator of broadband ultrasound attenuation significantly changed during the first year of the disease, while the speed of ultrasound propagation and the index of bone tissue strength were not changed. In patients with a longer duration of the disease, all densitometric indicators decreased significantly. In the group of patients with systemic JIA and a rapidly progressive course, high activity of the disease that required a glucocorticoid therapy, a significant loss of bone mass was noted by the end of the first year of the disease. **Conclusions.** In JIA, there are changes in the concentration of total calcium and its protein-bound and ultrafiltered fractions in the blood serum, which indicate the tension of calcium-phosphorus metabolism and possible calcium deficiency in the body already at the early stages of the pathological process. A decrease in the activity of the alkaline phosphatase and its bone isoenzyme is associated with a violation of the structural and functional changes in the bone system of patients with JIA, which progresses with the duration of the disease. Patients with JIA require timely diagnosis and monitoring of calcium-phosphorus metabolism disorders with an assessment of the structural and functional state of the bone system for purposeful correction of comprehensive therapy due to the use of drugs in order to increase bone tissue regeneration, reduce the progression of osteopenia and osteoporosis, and preserve the health of the growing organism.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; calcium; alkaline phosphatase; vitamin D; children

Impact of the Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet on nutritional profile and dietary compliance in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia

Abstract. Background. Hypercholesterolemia is a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular disease; it is also a significant contributor to mortality from major adverse cardiovascular events. Medical nutrition therapy and proper physical activity level are all important parts of prevention strategy for patients with familial hypercholesterolemia (FH). The aim of our study was to determine the impact of the Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet (CHILD-1) on the nutritional profile of patients with FH compared to the healthy peers and to identify possible deviations from the required daily nutrient intake. **Materials and methods.** Fifteen patients with FH included in the study were interviewed using an adapted Food Frequency Questionnaire. Their nutritional status was assessed with Anthro+ WHO software. The average daily intake of FETA nutrients and its possible correlation with other parameters were analyzed using SAS OnDemand for Academics software. **Results.** The results suggest a lack of complete dietary compliance in all age groups of patients. Patients with FH aged 5–9 years consumed more fat than recommended daily intake level. There was a significant deficit in vitamin D. Children with FH aged 10–14 years consumed less carbohydrates and fats per day, showed the deficiencies in protein, calcium, iron, iodine, zinc, vitamin D. Patients with FH aged 15–18 years had a slightly increased daily intake of cholesterol and vitamin D deficiency. This age group was the only to exceed the recommended daily cholesterol intake level. Age and gender had no effect on nutrient intake ($p > 0.05$). A statistically significant gender difference in intake of certain nutrients was recorded at ages 5–9 and 10–14 years only in the group of patients with FH, with higher levels in male patients. **Conclusions.** The diets of patients with FH and healthy children in all age groups were unbalanced, containing little protein and many non-recommended ingredients. Non-adherence to dietary treatment in patients with FH is associated with a lack of motivation, inadequate education of children and parents and a general lack of medical attention. Treatment of these patients requires a multidisciplinary team with a family-oriented approach that is focused on self-management skills development in a child. The FH management guidelines should include provision of medical nutrition therapy and step-by-step monitoring of growth and development.

Keywords: children; familial hypercholesterolemia; nutritional profile; dietary compliance; CHILD-1

Introduction

Heterozygous familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant disease caused by genetic mutations of the low-density lipoprotein receptor (LDL) receptor, apolipoprotein B or proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. The mutations disrupt normal plasma LDL-C clearance, resulting in lifelong increases in LDL-C levels and accele-

rating the development of atherosclerosis. Medical nutrition therapy is an important component of the familial hypercholesterolemia treatment, especially in pediatric patients who are not yet able to take statins and other lipid-lowering drugs due to age restrictions.

The international community has recognized that nutrition is the key to shaping a child's health in adulthood

[1]. Most initiatives focus on early childhood as a factor that can contribute to or destroy a child's genetic potential. The newly released WHO/UNICEF Nurturing Care Framework outlines what is needed to help children thrive: good health, adequate nutrition, responsive caregiving, opportunities for early learning, security and safety [2]. The World Health Organization acclaims that people should receive essential nutrition and nutritional support to maintain their future health [2]. When children's diets fail to provide the nutrients they need for healthy growth, they may require micronutrient supplements or treatment for malnutrition (including obesity).

At the same time, the pyramid of services for the pediatric population distinguishes three levels — universal, targeted and assigned. Children with familial hypercholesterolemia may benefit from a targeted approach to nutritional management that addresses individual risks and provides additional support for medical nutrition therapy, including the Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet, or CHILd-1.

The **aim** of our study was to determine the impact of the CHILd-1 on the nutritional profile of pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia compared to their healthy peers using self-reported nutritional data and to identify possible deviations from the required daily nutrient intake.

Materials and methods

A retrospective study was conducted of pediatric patients from all regions of Ukraine who were seen in the Department of Cardiology at Kyiv City Children's Clinical Hospital No. 1.

Inclusion criteria for the study were: a confirmed diagnosis of familial hypercholesterolemia for at least 6 months, age between 5 and 18 years, adherence to prescribed lipid-lowering therapy and an appropriate diet (CHILd-1), signed informed consent by a child and parent(s) or legal guardian(s). Exclusion criteria were withdrawal of informed consent, age less than 5 years, interruption of lipid-lowering therapy > 1 month, presence of a confirmed disease or condition other than FH that causes lipid metabolism disorders (diabetes mellitus, hypothyroidism, nephrotic syndrome, chronic kidney disease, primary cholangitis, obstructive jaundice, obesity, Cushing's syndrome, pheochromocytoma and etc.); intake of medications that cause lipid metabolism disorders (amiodarone, thiazide diuretics, beta-blockers, glucocorticoids, estrogens, androgens, immunosuppressants, anticancer agents, antipsychotics, HIV-1 protease inhibitors, anticonvulsants, retinoids, growth hormones and others).

One hundred and eighteen children were examined between January and December 2021. Fifteen of them met the inclusion criteria and agreed to participate in the study, with informed consent given by both the children and parent(s) or legal guardian(s). Three patients withdrew their informed consent.

Children with familial hypercholesterolemia ($n = 15$) were included in the study group (hereinafter referred to as patients). The Dutch Lipid Clinic Network Score was used to establish the diagnosis of familial hypercholesterolemia

[3]. The surveyed children were mostly in the age range of 5–17 years (55 % boys and 45 % girls). The control group ($n = 21$) consisted of healthy peers (hereinafter referred to as controls). Subsequently, the children were stratified by age. The following age groups were identified according to the WHO guidelines: 5 to 9, 10 to 14, and 15 to 18 years. The groups were representative of age and sex.

The recommended nutrient intakes according to CHILd-1 were < 300 mg cholesterol per day, < 30 % fat, 50 % carbohydrate and 20 % protein of the age-appropriate daily caloric requirement [4]. Dietary recommendations for healthy peers in the control group were regulated by the current Order of the Ministry of Health of Ukraine "Norms of physiological needs of the Ukrainian population in basic nutrients and energy" [5].

Children with familial hypercholesterolemia included in the study were interviewed using an adapted Food Frequency Questionnaire (FFQ) EPIC Tool for Analysis (FETA, University of Cambridge) [6]. The interview was conducted with parents present as it was requested by all patients.

The FETA is designed to measure the participant's usual food intake during the previous year. The main part of the questionnaire contains a list of the 130 most frequently and infrequently consumed food items. For each item on the list, participants are asked to indicate their usual frequency of consumption by selecting one of nine frequency categories. Categories range from "never" or "less than once a month" to "6+ times a day". Portions are reported in units or usual portions (e.g., one apple, one slice of bread) or in household measures (e.g., glass, cup, spoon). Each item in the questionnaire was assigned an average portion size (this portion size is the same for all participants, regardless of their gender or age). The input data were processed in the FETA software.

The following data were obtained regarding the average daily intake of nutrients, such as: daily energy intake (kcal), cholesterol (g), total proteins (g), total fats (g), total carbohydrates (g), vitamins (A (mcg), B₁ (mg), B₂ (mg), B₆ (mg), B₁₂ (mcg), C (mg), D (mcg), E (mg)) and micronutrients (calcium (mg), copper (mg), iron (mg), iodine (mcg), magnesium (mg), phosphorus (mg), selenium (mcg), zinc (mg)). A deviation of 25 % or more from the recommended level was considered a deficiency or a surplus, respectively.

The auxological parameters (weight, height, body mass index (BMI)) were obtained by routine anthropometry. Nutritional status was assessed using the Anthro+ WHO analyser (weight-for-age, stature-for-age and BMI-for-age in % and by z-score) and the corresponding WHO growth charts for each patient. The WHO classification criteria were used to determine the nutritional status [7]. The cut-off points of $z > 2$ identify children with high weight-for-stature (overweight) [8].

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and Ukrainian laws governing research on human subjects.

Statistical analysis

Average daily FETA nutrient intake data were described using mean (M) and standard deviation (SD). To evaluate possible correlations between variables of age, sex, patient/

control group affiliation, weight, BMI, average daily energy intake (kcal), and nutrients (cholesterol (g), total proteins (g), total fats (g), total carbohydrates (g), vitamins and micronutrients), SAS OnDemand for Academics (SAS Institute Inc, North Carolina, USA) software was used. Data were assumed to be normally distributed (verified analytically by Shapiro-Wilk test and graphically by Q-Q plot). Statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

Results

Auxological parameters revealed the following characteristics in children with FH. The average weight-for-age and stature-for-age of children with familial hypercholesterolemia were within the normal range of the WHO growth charts. At the same time, BMI specified high body weight in 20 % and excessive body weight in 10 % of children with familial hypercholesterolemia of all ages. There were no obese children (weight-for-age z-score greater than +3). One child in the 5–9 years age group with familial hypercholesterolemia was found to have excessive body weight. On the other hand, one patient in the same group had a reduced BMI (z-score less than 1). In this age group, children mostly depend on parental dietary suggestions, and this variation may indicate low family compliance with dietary recommendations or inadequate parental education. In terms of BMI, children with familial hypercholesterolemia are somewhat stable at the age of 10–14 years, i.e., no children with excessive body weight or obesity were observed, although those with increased and decreased body weight were identified among the patients. Patients aged 15–18 years are distributed in the same way as the 10–14 years age group.

Beyond age stratification, a third of patients had a BMI z-score below 1 (i.e., underweight), 20 % were slightly overweight (z-score greater than +1) and a third had signs of being overweight (Fig. 1).

Analysis of anthropometric parameters by sex revealed that boys with familial hypercholesterolemia are heavier

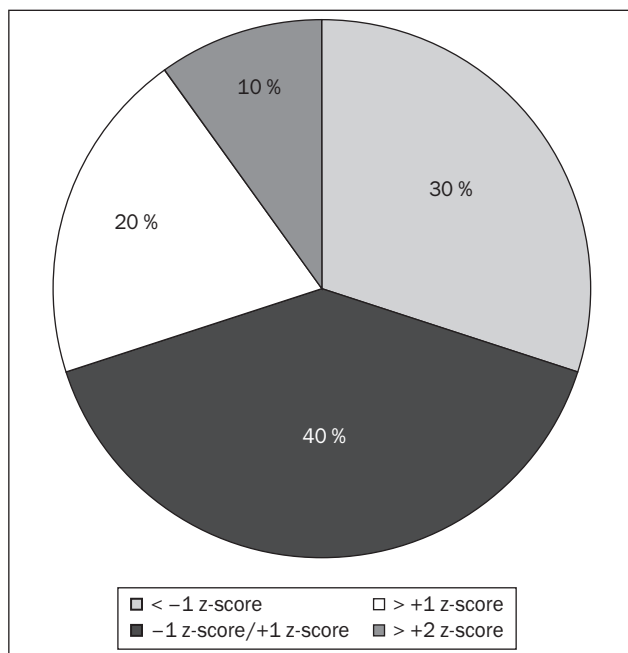


Figure 1. BMI distribution in the patient group

than girls, and 54.6 % of them have elevated BMI values, while the body weight and stature-for-age individually were within the normal reference levels, but differ by more than 2 corridors (i.e., development cannot be called harmonious). At the time of adolescence (15–18 years), 60 % boys had increased body weight or were overweight, while girls of this age did not have BMI that exceeds the maximum threshold.

There was no statistically significant difference in weight and BMI in all age groups and sexes between patients and controls ($p > 0.05$).

According to the FFQ, patients with familial hypercholesterolemia, regardless of sex and age, consumed chicken meat, wholemeal bread and crispbread, oatmeal, hard cheese and avocado more frequently (5–6 times per week). Sugar intake in children with FH was minimal (1–2 times a month). Healthy peers in the control group consumed white bread, chocolate biscuits, ketchup, sour cream, and sweet carbonated beverages more frequently. Foods and meals such as vegetable soup, chocolate, tea and various fruits were consumed on average equally often by both patients and controls (5–6 times a week).

The mean daily intake of nutrients over the last year (Table 1) in patients with FH aged 5–9 years was 1946.54 kcal (95% confidence interval (CI) 679.35–2701.56; SD 1104.12), 1375.88 kcal for those aged 10–14 years (95% CI 1009.83–1912.13; SD 474.62), 2254.87 kcal for those aged 15–18 years (95% CI 1590.78–2851.80; SD 536.02). On average per day, children in the control group aged 5–9 years consumed 1565.53 kcal (95% CI 1022.9–2428.2; SD 982.2), patients aged 10–14 years, 1763.37 kcal (95% CI 966.71–2356.96; SD 587.43), and those aged 15–18 years consumed 1727.21 kcal (95% CI 809.90–4129.52; SD 1379.92), respectively.

For children with FH aged 5–9 years, the daily caloric intake exceeded the CHILD-1 requirements by 11.23 %, while the control group had a reduced intake by 10.54 % despite the Ministry of Health of Ukraine requirements. At the age of 10–14 years, children with FH had a reduced intake by 41.45 %, the control group of the same age also had a reduced intake by 24.96 %. The 15–18-year patients had a reduced caloric intake by 11.77 %, while the control group of the same age had it reduced by 32.27 %.

A statistically significant gender difference in caloric intake was also observed in the group of FH patients aged 15–18 years. Boys consumed more calories ($M = 2658.4$, $SD = 273.5$) than girls ($M = 1871.6$, $SD = 262.9$) ($t = -3.23$, $p = 0.04$, 95% CI [-1561.0; -12.68]).

Analysis of protein intake in children with FH revealed that on average, patients aged 5–9 years consumed 88.05 grams per day (95% CI 32.08–135.72; SD 52.31), children aged 10–14 years, 55.37 grams (95% CI 41.50–81.86; SD 22.94), those aged 15–18 years consumed 120.40 grams (95% CI 80.57–139.56; SD 27.18). The controls aged 5–9 years consumed 69.18 grams of protein (95% CI 53.14–86.02; SD 14.98), those aged 10–14 years, 75.24 grams (95% CI 28.99–120.65; SD 37.42) and those aged 15–18 years consumed 75.16 grams (95% CI 30.52–189.86; SD 68.81).

Thus, it was found that children with FH aged 5–9 years exceeded the required protein level by 0.63 %, while the

control group had the reduced protein intake by 72.33 %. Children with FH aged 10–14 years had a reduced protein intake by 52.88 %, and the control group of the same age had it reduced by 76.99 %. The patients aged 15–18 years had a reduced protein intake by 5.57 %, while the control group had it reduced by 14.59 %.

The average daily intake of fats in patients was 68.15 grams (95% CI 23.47–90.52; SD 38.69) in the 5–9 years group, 44.24 grams (95% CI 29.71–67.60; SD 20.42) in the 10–14 years group and 86.16 grams (95% CI 66.42–104.68; SD 15.93) in the 15–18 years group. Children in the control group aged 5–9 years consumed 53.76 grams of fat (95% CI 42.12–105.86; SD 24.53), those aged 10–14 years, 65.99 grams (95% CI 23.25–96.84; SD 32.07) and those aged 15–18 years consumed 69.76 grams (95% CI 25.04–188.83; SD 69.83).

The findings have revealed that children with FH aged 5–9 years exceeded the required fat level by 16.84 %, while the control group had the reduced fat intake by 12.34 %. Children with FH aged 10–14 years had a reduced protein intake by 43.52 %, and the control group of the same age had it reduced by 17.51 %. The patients aged 15–18 years exceeded requirements of fat intake by 1.36 %, while the control group had it reduced by 14.59 %.

Carbohydrate intake analysis showed that patients with FH aged 5–9 years consumed 262.11 grams (95% CI 90.64–401.29; SD 157.82), children aged 10–14 years, 202.29 grams (95% CI 139.64–261.16; SD 60.84), those aged 15–18 years consumed 266.50 grams (95% CI 179.14–376.07;

SD 87.42). The average carbohydrate intake for the control group was 215.39 grams (95% CI 188.73–376.34; SD 67.29) for those aged 5–9 years, 232.02 grams (95% CI 171.46–301.41; SD 54.12) for those aged 10–14 and for those aged 15–18 years, 213.98 grams (95% CI 123.98–446.75; SD 132.27).

Children with FH aged 5–9 years exceeded the required carbohydrate level by 19.82 %, while the control group by 240.11 %. Children with FH aged 10–14 years had a reduced carbohydrate intake by 61.15 %, and the control group of the same age by 40.51 %. The patients aged 15–18 years had a reduced carbohydrate intake by 16.37 %, while the control group had it reduced by 39.64 %.

It is worth noting that there is a statistically significant difference in nutrient intake between the sexes in the patient group, which was not observed in the control group. Thus, in the 10–14 years age group, boys with FH consumed on average more fat ($M = 67.01$, $SD = 0.83$) than girls ($M = 32.57$, $SD = 4.03$) ($t = -11.83$, $p < 0.01$, 95% CI $[-46.97; -21.91]$). Boys with FH also consumed more protein ($M = 81.21$, $SD = 0.91$) than girls ($M = 42.13$, $SD = 0.90$) ($t = -43.15$, $p < 0.01$, 95% CI $[-42.97; -35.18]$).

Regarding daily cholesterol intake (Fig. 2), FH patients aged 5–9 years consumed 238.83 mg (95% CI 91.50–398.03; SD 153.60), children aged 10–14 years, 145.21 mg (95% CI 77.08–232.97; SD 79.77), and those aged 15–18 years consumed 389.89 mg (95% CI 336.77–446.35; SD 45.44). In the control group, the daily cholesterol intake was 266.71 mg for

Table 1. Average daily macronutrient intake in surveyed children ($M \pm SD$)

Parameter	Patients	Controls	p
5–9 years			
Energy (kcal)	1946.54 $\pm$ 65.12	1565.53 $\pm$ 124.89	0.79
Total carbohydrates (g)	262.11 $\pm$ 157.82	215.39 $\pm$ 123.21	0.82
Total proteins (g)	88.05 $\pm$ 52.31	69.18 $\pm$ 32.98	0.78
Total fats (g)	68.15 $\pm$ 38.69	53.76 $\pm$ 27.48	0.77
Cholesterol (mg)	238.83 $\pm$ 32.54	266.71 $\pm$ 48.02	0.88
10–14 years			
Energy (kcal)	1357.88 $\pm$ 474.62	1763.37 $\pm$ 587.43	0.39
Total carbohydrates (g)	202.29 $\pm$ 60.84	232.02 $\pm$ 54.12	0.52
Total proteins (g)	55.37 $\pm$ 22.94	75.24 $\pm$ 37.42	0.45
Total fats (g)	44.24 $\pm$ 20.42	65.99 $\pm$ 32.07	0.35
Cholesterol (mg)	145.21 $\pm$ 79.77	236.62 $\pm$ 135.17	0.35
15–18 years			
Energy (kcal)	2254.87 $\pm$ 536.02	1727.21 $\pm$ 379.92	0.49
Total carbohydrates (g)	266.50 $\pm$ 87.42	213.98 $\pm$ 132.27	0.51
Total proteins (g)	120.40 $\pm$ 27.18	75.16 $\pm$ 65.81	0.24
Total fats (g)	86.16 $\pm$ 15.93	69.76 $\pm$ 69.83	0.63
Cholesterol (mg)	389.89 $\pm$ 45.48	239.54 $\pm$ 299.36	0.36

Note: values outside the age-specific reference range are highlighted in bold.

those aged 5–9 years, 236.62 mg for those aged 10–14 years (95% CI 91.93–394.86; SD 135.17), and 239.54 mg for those aged 15–18 years (95% CI 56.76–764.14; SD 299.36).

FH patients aged 5–9 years had a required cholesterol level by 20.39 %, while the control group had it reduced by 11.10 %. Children with FH aged 10–14 years had a reduced cholesterol intake by 51.60 %, and the control group of the same age had it reduced by 21.13 %. The patients aged 15–18 years exceeded the requirements of cholesterol intake by 29.96 %, while the control group had it reduced by 20.15 %. The CHILD-1 recommended cholesterol level of less than 300 mg/day was exceeded by FH patients only in the 15–18 years age group. No statistically significant differences in cholesterol intake were observed between patients and controls.

An analysis of daily average micronutrient and vitamin intake over the last year revealed the following in children with FH and controls (Fig. 3, 4, Table 2).

Female FH patients aged 10–14 years consumed less calcium with food ($M = 439.9$, $SD = 85.42$) than males ($M = 867.3$, $SD = 89.21$) ($t = -4.85$, $p = 0.03$, 95% CI $[-803.3; -51.64]$). Boys consumed more iodine ($M = 128.4$, $SD = 4.84$) than girls ($M = 55.43$, $SD = 14.49$) ($t = -6.75$, $p = 0.02$, 95% CI $[-119.5; -26.42]$). Male patients consumed more phosphorus ($M = 1359.9$, $SD = 104.3$) than females ($M = 750.5$, $SD = 5.79$) ($t = -8.25$, $p = 0.01$, 95% CI $[-927.3; -291.5]$).

Vitamin B₂ intake was statistically significantly different in the 10–14-year-old patient group. Boys with FH consumed more vitamin B₂ (M = 1.60, SD = 0.03) than girls (M = 0.85, SD = 0.13) ($t = -7.74$, $p = 0.01$, 95% CI $[-1.17; -0.33]$).

Male patients in the 15–18 years age group consumed more iodine ($M = 154.1$, $SD = 8.15$) than females ($M = 129.3$, $SD = 3.77$) ($t = -4.84$, $p = 0.01$, 95% CI $[-41.17; -8.49]$). Thus, boys with FH consumed more phosphorus ($M = 2086.4$, $SD = 9.41$) than girls ($M = 1476.2$, $SD = 214.4$) ($t = -3.82$, $p = 0.03$, 95% CI $[-1119.1; -101.3]$).

Vitamin B₂ intake was also statistically significantly different in patients aged 15–18 years. Boys with FH consumed more vitamin B₂ (M = 2.05, SD = 0.13) than girls (M = 1.67, SD = 0.11) (t = -3.45, p = 0.04, 95% CI [-0.73; -0.02]).

A partial Pearson correlation was performed to test whether there was an association between the variables age, sex, patient/control group affiliation, weight, BMI, average daily energy intake (kcal) and nutrients (cholesterol (g), protein (g), fat (g), carbohydrate (g), and other variables) in the patient and control groups.

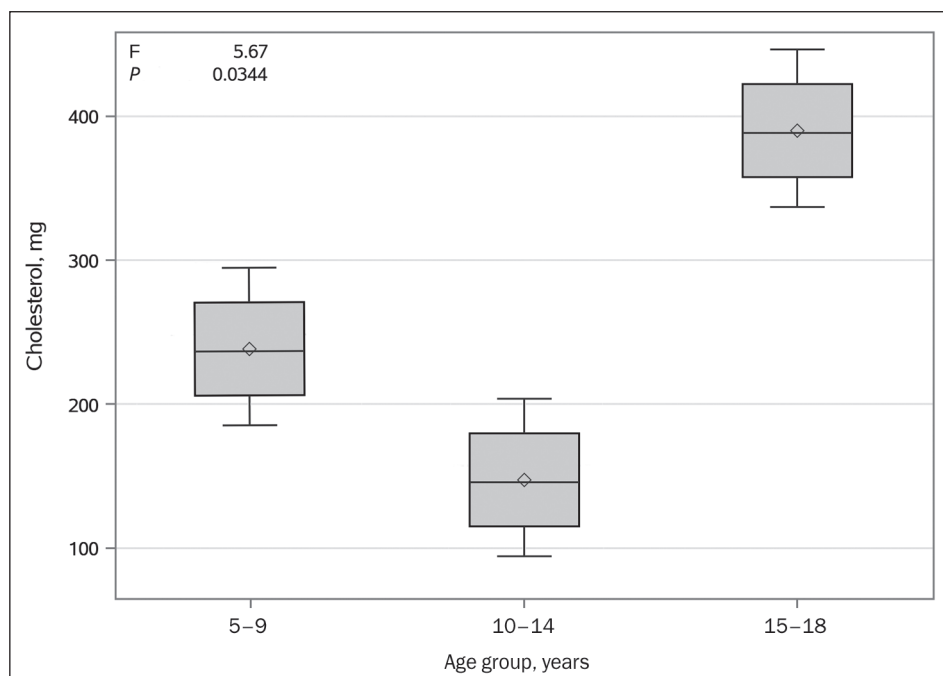


Figure 2. Daily cholesterol intake in patients by age group

Table 2. Nutrient deficiencies and surpluses in the surveyed children

	Age group, years					
	5–9		10–14		15–18	
	Patients (n = 5)	Controls (n = 7)	Patients (n = 5)	Controls (n = 7)	Patients (n = 5)	Controls (n = 7)
Carbohydrates	normal	↑↑↑	↓	↑↑↑	normal	↓
Fats	↑	normal	↓↓↓	normal	normal	normal
Proteins	normal	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	normal	normal
Cholesterol	normal	normal	normal	normal	↑	normal
Deficiency	Vitamin D	Ca, vitamins A, D	Ca, Fe, I, Zn, vitamin D	Ca, Fe, Cu, Zn, vitamin D	Vitamin D	Ca, Fe, Cu, I, Zn, vitamin D
Surplus	Se, Mg, P, vitamins A, B ₁ , B ₂ , B ₆ , B ₁₂ , C, E	Mg, Se, vitamins B ₁ , B ₆ , B ₁₂ , C, E	Se, vitamins B ₆ , B ₁₂ , C	Se, vitamins B ₆ , B ₁₂ , C	P, Se, vitamins B ₁ , B ₆ , B ₁₂ , C	Vitamins B ₁₂ , C

Partial correlation results showed that when controlling for the variables age, sex and weight, there was no such relationship in the patient group and in the control group ($p > 0.05$). Thus, age and sex had no effect on nutrient intake.

Discussion

A condition such as familial hypercholesterolemia requires mandatory medical nutrition therapy in addition to targeted lipid-lowering treatment for effective secondary prevention of cardiovascular diseases.

Our research findings suggest that not only FH patients but also their healthy peers in the control group need medical intervention to change eating habits. From the perspective of Williams (2022) [9], a family-oriented approach is needed for pediatric patients with dyslipidemia, among others. Modi [10] mentioned family coping style, which the child perceives during the process of growing up, as one of the modifiable factors in the structure of children's self-management. Therefore, to implement a successful medical nutrition therapy, a physician will have to change the eating habits of the whole family, which, given our specific circumstances, will not have one FH patient, but his affected sibling and/or parent. In our view, every emphasis should be placed on developing the self-management skills of the pediatric patient from a very early age, with comprehensive information and psychological support from health care providers and the family.

In addition to the family coping style, many other external factors influence a child's adherence. A concept for decision making by parents (or carers) as formulated by Hughes (2020) [11], according to which a balance between the needs and preferences of the child can be achieved by taking into account influences such as the socioeconomic status of the family, the availability and knowledge of provision in the market, the ability to judge its quality (including through proxies and after directed learning), etc.

Based on our extensive empirical evidence, the multi-disciplinary team approach to FH treatment is made easier when a dietitian is involved.

The available literature does not provide conclusive data on the macro-, micronutrient, and vitamin deficiency

and surpluses in children with familial hypercholesterolemia.

Despite counselling support from a dietitian, our patients failed to achieve complete dietary compliance, with controls in the 5–9 and 10–14 years age groups having a more irrational diet, as in the Molven (2013) study [12]. It implies that the eating habits of healthy children may also be compromised for various reasons, and that the youngest age groups need if not advice from a dietitian, then at least the attention of a general practitioner or pediatrician to their diet. In pre-schoolers, a healthy eating lifestyle is essential in preparation for the transition to an adult diet. Often trying new foods and freely choosing favorite foods in small portions leads to irrational component composition. The nutritional habits of school-age children are strongly influenced by environmental factors, so it is important to shape food behaviour in advance because of the risks involved and to counterbalance negative peer influences by increasing dietary compliance.

A lack of motivation is cited as one of the reasons for low compliance in 86 % of pediatric and adolescent patients

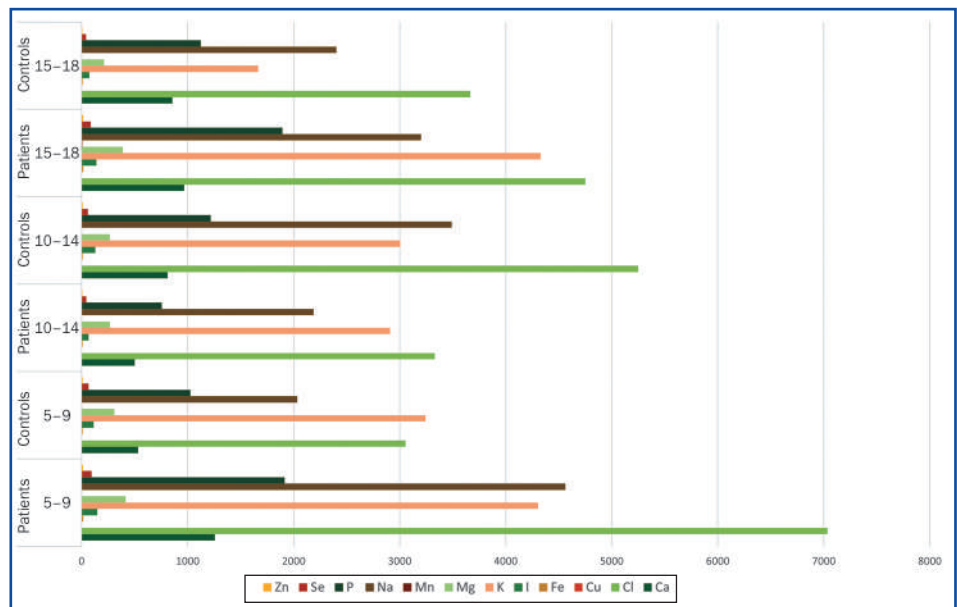


Figure 3. Micronutrient daily intake in patients and controls by age groups

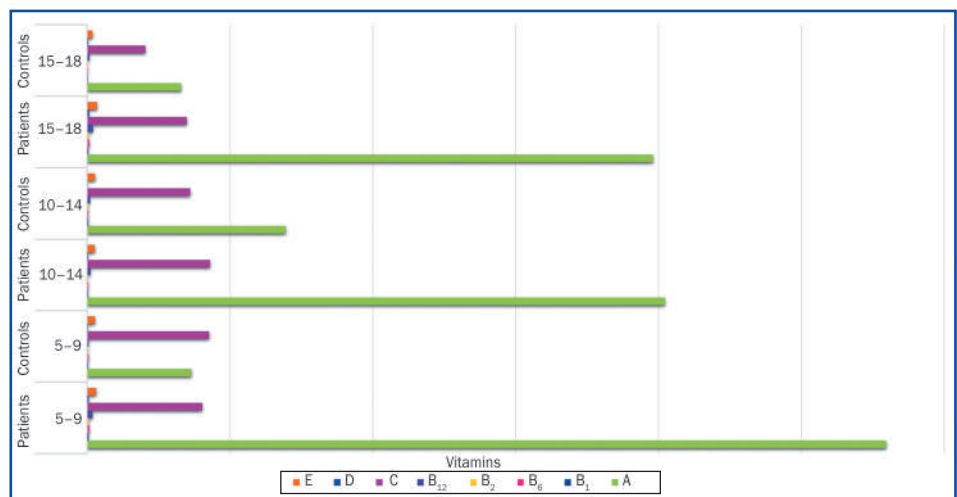


Figure 4. Vitamin daily intake in patients and controls by age groups

with FH in a study by Langslet (2021) [13]. According to Faehn [14], it was the genetic confirmation of familial hypercholesterolemia that motivated patients to take better care of their diet. At the same time, it should be noted that dietary disturbances in healthy controls are a global problem and require increased medical interventions to promote healthy lifestyles, in particular a rational diet and adequate levels of physical activity.

An unbalanced diet, foods high in trans fats and large quantities of high-processed food can lead to premature puberty, a process we have seen for decades according to Soliman [15].

Energy-dense, nutrient-poor food consumption is not only a problem in children, but also in adults [16]. All age groups of controls consumed sugar, sweetened carbonated drinks, white bread, chocolate biscuits, sour cream and tea equally often (5–6 times a week). The consumption of energy-dense, nutrient-poor foods accounts for a significant proportion of the modern children diet, which may be a risk factor implementing a genetic predisposition to the development of various chronic pathologies in adults. Overall, the results of the nutrition profile analysis of healthy peers suggest that there is a lack of nutrition education culture in families.

An analysis of the Health Behaviour in School-aged Children study, the Ukrainian Dietitian Association study, IPSOS (2019) and STEPS in Ukraine (2019–2020) suggests a number of conclusions:

- child nutrition standards in Ukraine have not been revised for more than 15 years;
- the nutritional profile structure of children of all ages does not correspond to current trends in healthy eating;
- the changes that have taken place in legislation regarding the physiological needs of the population for basic nutrients and energy concern only the categories of school children provided with free meals;
- the link between nutrition and the occurrence of non-communicable diseases, such as obesity, diabetes, cardiovascular disease and certain cancers, has been proven.

Conclusion

The diets of patients with familial hypercholesterolemia and healthy children in all age groups were unbalanced, containing little protein and many non-recommended ingredients. Healthy children in the control group were equally at increased risk of being overweight or obese.

Patients with familial hypercholesterolemia often fail to comply with dietary treatment recommendations. Non-adherence to recommended dietary treatment in those with familial hypercholesterolemia is associated with a lack of motivation, inadequate education of children and/or parents and a general lack of medical attention. Treatment of these patients requires a multidisciplinary team that includes a psychologist and dietitian. Although a family-oriented approach is necessary, as it involves parents and siblings with FH, it must also be balanced with the development of self-management skills in pediatric patients and encouraged in every possible way by the health care provider.

The guideline for the management of familial hypercholesterolemia should include provision of medical nu-

trition therapy, careful step-by-step monitoring of growth and development, which we consider to be the two essential components necessary for the successful treatment of these patients.

References

1. Richter L.M., Desmond C., Behrman J., Britto P., Daelmans B., Devercelli A.E. et al. G20's initiative for early childhood development. *Lancet*. 2018. 392(10165). 2695-6. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33058-7.
2. World Health Organization. Nurturing care for early childhood development: a framework for helping children survive and thrive to transform health and human potential. Genève, Switzerland: World Health Organization; 2018. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241514064>.
3. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., Graham I., Taskinen M.-R. et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2011. 32(14). 1769-818. doi: 10.1093/eurheartj/ehr158.
4. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011. 128 (Suppl. 5). S213-56. doi: 10.1542/peds.2009-2107C.
5. Norms of physiological needs of the Ukrainian population in basic nutrients and energy No. 1073 of 03.09.2017. Official web portal of the Parliament of Ukraine [cited 2022 Nov 19]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17>.
6. Mulligan A.A., Luben R.N., Bhaniani A., Parry-Smith D.J., O'Connor L., Khawaja A.P. et al. A new tool for converting food frequency questionnaire data into nutrient and food group values: FETA research methods and availability. *BMJ Open*. 2014. 4(3). e004503. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004503.
7. De Onis M., Onyango A.W., Borghi E., Siyam A., Nishida C., Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull. World Health Organ*. 2007. 85(9). 660-7. doi: 10.2471/blt.07.043497.
8. Ferreira H. da S. Anthropometric assessment of children's nutritional status: a new approach based on an adaptation of Waterlow's classification. *BMC Pediatr*. 2020. 20(1). 65. doi: 10.1186/s12887-020-1940-6.
9. Williams L., Baker-Smith C.M., Bolick J., Carter J., Kirkpatrick C., Ley S.L. et al. Nutrition interventions for youth with dyslipidemia: a National Lipid Association clinical perspective. *J. Clin. Lipidol.* 2022. doi: 10.1016/j.jacl.2022.07.011.
10. Modi A.C., Pai A.L., Hommel K.A., Hood K.K., Cortina S., Hilliard M.E. et al. Pediatric self-management: a framework for research, practice, and policy. *Pediatrics*. 2012. 129(2). e473-85. doi: 10.1542/peds.2011-1635.
11. Hughes R.C., Kitsao-Wekulo P., Bhopal S., Kimani-Murage E.W., Hill Z., Kirkwood B.R. Nairobi Early Childcare in Slums (NECS) Study Protocol: a mixed-methods exploration of paid early childcare in Mukuru slum, Nairobi. *BMJ Paediatr. Open*. 2020. 4(1). e000822. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000822.
12. Molven I., Retterstøl K., Andersen L.F., Veierød M.B., Narverud I., Ose L. et al. Children and young adults with familial hypercholesterolaemia (FH) have healthier food choices particularly with respect

to dietary fat sources compared with non-FH children. *J. Nutr. Sci.* 2013. 2(e32). e32. doi: 10.1017/jns.2013.27.

13. Langset G., Johansen A.K., Bogsrud M.P., Narverud I., Rissstad H., Retterstøl K. et al. Thirty percent of children and young adults with familial hypercholesterolemia treated with statins have adherence issues. *Am. J. Prev. Cardiol.* 2021. 6(100180). 100180. doi: 10.1016/j.ajpc.2021.100180.

14. Fæhn I. En sammenlikning av kost-og livsstilsvaner hos pasienter med familær hyperkolesterolemi og pasienter med multifaktoriell hyperkolesterolemi. 2010.

15. Soliman A., De Sanctis V., Elalaily R. Nutrition and pubertal development. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2014. 18 (Suppl. 1). S39-47. Available from: doi: 10.4103/2230-8210.145073.

16. Kant A.K. Consumption of energy-dense, nutrient-poor foods by adult Americans: nutritional and health implications. *The third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Am. J. Clin. Nutr.* 2000. 72(4). 929-36. doi: 10.1093/ajcn/72.4.929.

Received 01.10.2022

Revised 09.10.2022

Accepted 18.10.2022 ■

Information about authors

Tetiana V. Marushko, MD, PhD, Dr.Sc., Full Professor, Head of Department of Pediatrics 2, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tetiana.marushko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0442-2695>

Tetiana V. Kurilina, MD, PhD, Dr.Sc., Full Professor, Department of Pediatrics 2, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: kurilina.neo@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3828-2173>

Yeva-Emilia B. Kulchytska, MD, Assistant Professor, Department of Pediatrics 2, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: evaemiliakulchytska@nuozu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4910-8234>

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

Information about funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Authors' contributions. T. Marushko — conceptualization, study design; T. Kurilina — review writing and editing, supervision; Y.-E. Kulchytska — data acquisition and statistical analysis, results interpretation, visualization, software, original draft preparation. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Acknowledgement. The EPIC-Norfolk study (doi: 10.22025/2019.10.105.00004) has received funding from the Medical Research Council (MR/N003284/1 MC-UU_12015/1 and MC_UU_00006/1) and Cancer Research UK (C864/A14136). The genetics work in the EPIC-Norfolk study was funded by the Medical Research Council (MC_PC_13048). We are grateful to all the participants who have been part of the project and to the many members of the study teams at the University of Cambridge who have enabled this research.

Марушко Т.В., Куріліна Т.В., Кульчицька Є.-Е.Б.

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

Вплив дієти CHILД-1 на харчовий профіль і дієтичний комплаєнс в українських педіатричних пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією

Резюме. **Актуальність.** Гіперхолестеринемія є фактором ризику атеросклерозу та серцево-судинних захворювань, а також значним чинником смертності від основних несприятливих серцево-судинних подій. Лікувальна дієтотерапія та належний рівень фізичної активності є важливими складовими стратегії профілактики в пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією (СГ). **Метою** нашого дослідження було визначити вплив дієти CHILД-1 на нутритивний профіль пацієнтів із СГ порівняно зі здоровими однолітками та виявити можливі відхилення від необхідного добового споживання нутрієнтів. **Матеріали та методи.** Збір даних у 15 пацієнтів із СГ, включених у дослідження, було проведено за допомогою адаптованого опитувальника Food Frequency Questionnaire. Їхній нутритивний статус оцінювали за допомогою аналізатора Anthro+ WHO. Дані про середньодобове споживання нутрієнтів FETA та можливі кореляції з іншими параметрами були проаналізовані з використанням програмного забезпечення SAS OnDemand for Academics. **Результати.** Отримані результати свідчать про відсутність повного дієтичного комплаєнсу в усіх вікових групах пацієнтів. Пацієнти з СГ віком 5–9 років споживали більше жирів. Спостерігався значний дефіцит вітаміну D. Діти з СГ віком 10–14 років споживали менше вуглеводів та жирів

на добу, але мали дефіцит білка, кальцію, заліза, йоду, цинку та вітаміну D. Пацієнти з СГ віком 15–18 років мали дещо підвищене добове споживання холестерину та дефіцит вітаміну D. Ця вікова група була єдиною, яка перевищувала рекомендований дієтою рівень добового споживання холестерину. Кореляційний аналіз показав, що вік і стать не впливали на вживання нутрієнтів ($p > 0.05$). Статистично значуща гендерна різниця у вживанні певних нутрієнтів була зафіксована у віці 5–9 і 10–14 років тільки в групі пацієнтів із СГ, причому рівень споживання був вищим у хлопчиків. **Висновки.** Раціони харчування хворих на СГ та здорових дітей у всіх вікових групах були незбалансованими, містили мало білка та багато нерекomenдованих інгредієнтів. Недотримання дієтотерапії у хворих на СГ пов'язане з відсутністю мотивації, недостатньою освітою дітей і батьків та нестачею уваги з боку лікарів. Лікування таких пацієнтів потребує мультидисциплінарної команди із застосуванням сімейно-орієнтованого підходу, спрямованого на розвиток у дитини навичок самоорганізації. Керівництво з ведення СГ повинно включати забезпечення лікувального харчування та поетапний моніторинг фізичного розвитку.

Ключові слова: діти; сімейна гіперхолестеринемія; харчовий профіль; дієтичний комплаєнс; CHILД-1

The pathogenetic role of vitamin D and vitamin D-binding protein in the development of urinary tract infection in children

Abstract. Background. The aim of the research was to study the content of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ and vitamin D-binding protein (DBP) in the blood serum of children with urinary tract infections, taking into account the clinical form of the disease, and to determine their pathogenetic role in the development of urinary tract infections. **Materials and methods.** The study groups consisted of 84 children (mean age — 10.0 ± 1.3 years). The main group was divided into subgroups: the first one — 17 children with acute pyelonephritis, the second one — 21 patients with chronic pyelonephritis, the third one — 16 children with acute cystitis, the fourth one — 10 patients with unspecified urinary tract infections. The control group consisted of 20 relatively healthy children. The content of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ and DBP was investigated by immunoenzymatic analysis. **Results.** It was found that the development of the inflammatory process in the urinary tract was accompanied by a statistically significant ($p < 0.01$) decrease in the level of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in the blood serum of the children of the main group compared to the controls. The level of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in patients of all subgroups was significantly lower than that of the control group ($p < 0.01$), but there was no statistical difference between them. Serum level of DBP in the main group was statistically significantly ($p < 0.05$) increased compared to the controls, but we did not find a statistically significant difference between the subgroups studied. **Conclusions.** The development of an acute inflammatory process in the urinary tract in children occurs against the background of a statistically significant decrease in the blood level of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ combined with high levels of vitamin D-binding protein. This serves as a pathogenetic basis for the need to develop therapeutic and prophylactic schemes for prescribing vitamin D to children with urinary tract infections.

Keywords: children; urinary tract infection; vitamin D; vitamin D-binding protein

Introduction

Despite significant advances in diagnosis and therapy, urinary tract infections (UTIs) are still widespread bacterial infections of childhood [1], second only to respiratory diseases in terms of prevalence. Delay in diagnosis and appropriate therapy can lead to serious complications such as renal scarring, hypertension and chronic kidney disease [2]. At present, the issues of the peculiarities of the immune system functioning in children, which allowed the inflammatory bacterial process to develop in the urinary system, and in some cases even created the conditions for the chronicity of the UTI process, remain uncertain. It is suggested that

urinary tract protection may be highly dependent on specific soluble mediators derived from epithelial cells one of which is the bactericidal antimicrobial peptide cathelicidin, whose expression is stimulated by $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in epithelial cells, macrophages/monocytes, and neutrophils [3].

In recent years, several hundred reports on multicenter studies and meta-analyses dedicated to the study of the pathogenetic role of vitamin D in various pathological conditions have been conducted and published.

It is known that vitamin D is largely a regulator of innate immunity, although its classic functions are regulation of calcium-phosphorus homeostasis and control of bone

metabolism [4]. To date, many studies have focused on investigating the causes and consequences of reduced synthesis of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ by the kidneys. It has been shown that the active form of vitamin D_3 stimulates autophagy, which has become a factor and mechanism critical for the control of intracellular pathogens, while $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -induced expression of the antimicrobial peptide LL37, which has pronounced antimicrobial properties, is a key component of anti-inflammatory responses [5]. Cathelicidin has the ability to suppress the inflammatory cascade that occurs after the attachment of the pathogen to the uroepithelium, thus alleviating the severity of UTI [6]. Various authors have shown that $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibits the expression of Toll-like receptors on monocytes and the production of some inflammatory cytokines, such as interleukin (IL) 2, IL-6 and IL-17 [7]. Vitamin D deficiency can cause hypocalcemia, which, in turn, reduces the activity of neutrophils and lymphocytes [6]. All this suggests that the active form of vitamin D , $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, is able to control immune function at different levels.

Because vitamin D is highly lipophilic, there is an urgent need for serum protein carriers to ensure efficient delivery to target cells [8]. One of these is vitamin D -binding protein (DBP). DBP is mainly synthesized by liver parenchymal cells and expressed in several tissues, including liver, kidney, gonads, fat, and neutrophils. As a rule, it performs a transport function for various ligands and participates in the regulation of immune and inflammatory processes [9]. Due to the high ability to bind vitamin D and its metabolites, it regulates their bioavailability, increasing biological half-life and protecting them from hydroxylase-mediated catabolism [9]. Alshahawey M. (2021) notes that DBP is not affected by vitamin D levels, but is regulated by estrogen, glucocorticoids, and inflammatory cytokines [10]. Typically, only 1–2 % of the total circulating pool of DBP has bound vitamin D , and this percentage never rises above 5 % [11]. Against this background, the literature contains a certain number of works on the direct effect of DBP on the immune reactions [10, 12, 13].

So, this prompted us to study the role of vitamin D and DBP in children with UTI.

The purpose: to study the content of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ and DBP in the blood serum of children with urinary tract infections, taking into account the clinical form of the disease, and to determine their pathogenetic role in the development of urinary tract infections.

Materials and methods

We examined 84 children aged 6 to 14 years (the mean age was 10.0 ± 1.3 years) who were hospitalized to the Zaporizhzhia Regional Children's Clinical Hospital in 2018–2020. The main study group included 64 children with primary urinary tract infections. Patients with urinary tract abnormalities, as well as those who received antibacterial therapy prior to the experiment, were excluded from the study. The children were divided into groups depending on the classification and taking into account the criteria for the diagnosis of UTI, according to the EAU guidelines, 2021 (levels of evidence I, II) [14], and the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 627 dated 03.11.2008 [15].

The main group children were divided into four sub-groups: the first included 17 children with acute pyelonephritis, the second — 21 patients with chronic pyelonephritis, the third — 16 children with acute cystitis, the fourth — 10 patients with unspecified urinary tract infections. The control group included 20 relatively healthy children, representative by sex and age, without any inflammatory signs of the urinary system.

The serum $1,25$ -dihydroxyvitamin D and DBP concentrations in patients included in the study were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a commercial kit by Immunodiagnostic Systems, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ EIA (UK) and Human DBP ELISA Kit (Elabscience, USA), respectively.

The results obtained were processed by the method of variation statistics using statistical packages Excel and Statistica 13.0 (StatSoft Inc., No. JPZ8041382130ARCN10-J). The method of correlation analysis with the calculation of Spearman's rank correlation coefficient was applied. The non-parametric Mann-Whitney test (U) was used to assess differences between indicators. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

All human studies complied with the ethical standards of the Institutional and National Research Committee and the 1964 Declaration of Helsinki and its subsequent amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. A complete set of data on children, their parents and physicians confirming the results of this study was not publicly available due to limited initial ethics approvals.

Results

The results of the research are presented in Fig. 1, 2.

As can be seen from the data shown in Fig. 1, the development of the inflammatory process in the urinary tract was accompanied by a predicted statistically significant

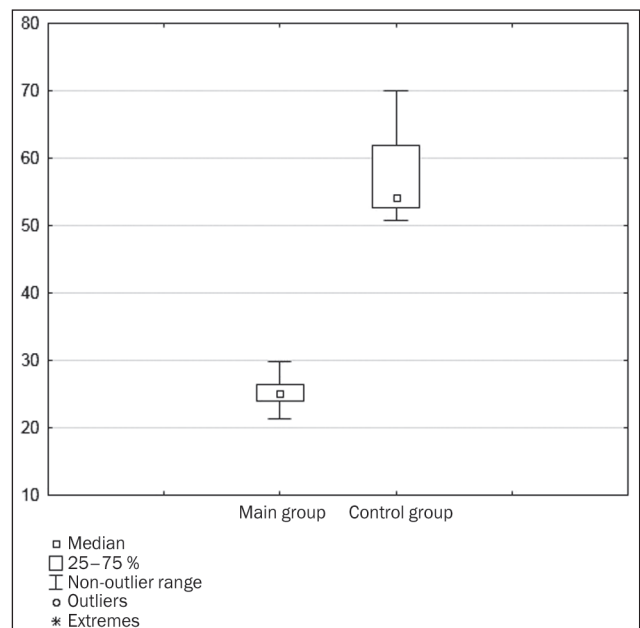


Figure 1. The content of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in the blood serum of children with urinary tract infection who were under observation

(25.1 (24.0; 27.4) pg/ml, $p < 0.01$) decrease in the level of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in the blood serum of children who were under our observation compared to the control group, where this indicator was 54.1 (52.6; 61.87) pg/ml.

In the process of further work with the actual material, we analyzed the content of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in the blood serum of children from the observation groups. The results of the comparisons are presented in Table 1.

As expected, the level of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in patients of all selected subgroups was significantly lower than that of the controls ($p < 0.01$), but without statistical difference between them. The obtained data indicate that vitamin D deficiency in children's blood serum may contribute to the development of UTI. The development of UTI might be a factor, which leads to increased utilization and subsequent deficiency of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, considering that vitamin D plays a regulatory role in the development of the innate immune response. In particular, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ promotes the synthesis of such antimicrobial peptides as cathelicidin and β -defensins under conditions of Toll-like receptors stimulation.

The next stage of our work was to study the level vitamin D-binding protein in the blood serum of children who were under our observation. This choice was due to the fact that DBP, in addition to its main function, i.e. the transport of

vitamin D metabolites, performs a number of other functions, specifically influencing the functioning of the immune system due to the activation of macrophages, participation in chemotaxis, etc. [16].

The obtained data showed a picture diametrically opposed to the one we observed during the analysis of the content of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

As can be seen in Fig. 2, the development of the inflammatory process in the urinary tract was accompanied by a statistically significant ($p < 0.05$) increase in the serum level of DBP in children of the main group compared to the controls: 148.3 (136.8; 164.9) vs. 75.9 (17.5; 135.6) ng/ml, respectively.

Later, according to the design of this study, we investigated the content of DBP in the blood serum of children of selected subgroups. The obtained results are presented in Table 1.

It was found that the development of the inflammatory process in the urinary tract in children of all subgroups was accompanied by an increase in the level of DBP in the blood serum, but we did not find a statistically significant difference between the subgroups studied.

Discussion

At present, there is no doubt about the role of vitamin D in the implementation and regulation of the effects of innate and acquired immunity [17]. It has been proven that the immunomodulatory effect of vitamin D is realized by expressing its receptors on immune cells [18]. Thus, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ mediates the expression of antimicrobial peptides such as β -defensin and cathelicidin [19] an increased production of which, in turn, enhances the direct antibacterial effect on uropathogenic *E.coli* [20]. At the same time, the number of studies investigating the role of vitamin D in inflammatory diseases of the urinary system in children is quite limited. Li X. et al. (2021), Sadeghzadeh M. et al. (2021) demonstrated that the development of UTI occurred against the background of a low level of vitamin D in the blood serum. Hacıhamdioğlu D.Ö. et al. (2016) drew attention to the presence of vitamin D deficiency in the group of patients with UTI, they also noted that there was no significant difference between the serum vitamin D levels in patients with upper and lower UTI. The results of our work confirmed the stated data, namely, we noted a statistically significant ($p < 0.01$) decrease in the serum level of vitamin D in children with urinary tract infections compared to the control group, and did not find a significant difference between the levels of vitamin D in the studied subgroups.

On the other hand, in the modern literature there are some works in which the authors note an increased level of

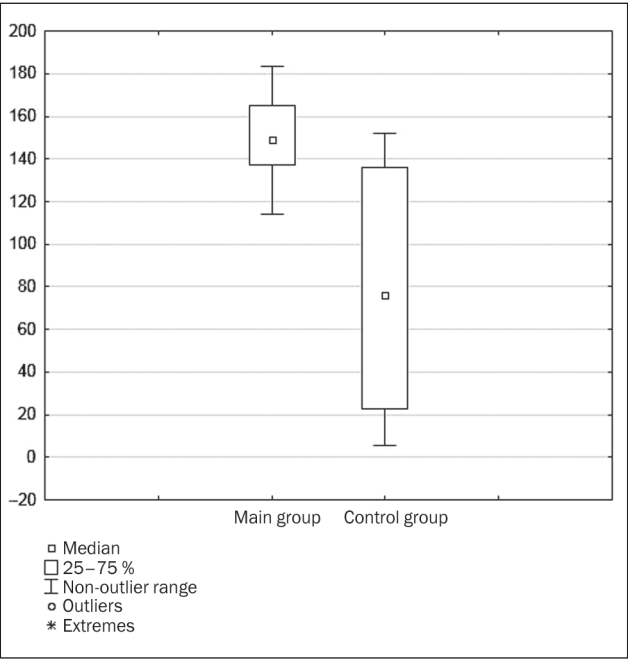


Figure 2. DBP content in the blood serum of children with urinary tract infection who were under observation

Table 1. The content of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ and DBP in the blood serum of children with urinary tract infection depending on the clinical form of the disease

Indicators	Control group (n = 20)	Subgroup 1 (n = 17)	Subgroup 2 (n = 21)	Subgroup 3 (n = 16)	Subgroup 4 (n = 10)
$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, pg/ml	54.1 (52.6; 61.87)	24.4 (24.1; 26.0)**	25.7 (24.0; 27.3)**	24.4 (22.9; 27.3)**	25.5 (24.8; 27.6)**
DBP, ng/ml	75.9 (17.5; 135.6)	161 (136.9; 171.4)**	146.4 (136.3; 163.1)*	147.3 (142.4; 157.7)*	143 (138.5; 163.2)*

Notes: * — $p < 0.05$ in comparison with the control group; ** — $p < 0.01$ in comparison with the control group.

vitamin D in patients with urinary tract infections. Thus, Mahyar A. et al. (2018) showed that the average level of 25(OH)D in the blood serum of children in the study group was significantly higher than in the control group. At the same time, there were no significant differences in the content of vitamin D in the blood serum of patients with acute pyelonephritis and cystitis. The authors recommend not prescribing additional vitamin D, as this may lead to an unregulated hyperactive immune response to infection, which, in turn, may be responsible for the increased risk of UTI [2].

At the same time, most authors point to vitamin D deficiency in inflammatory diseases of the urinary system [1, 20, 21]. Thus, Zasloff M. (2007) explained that with vitamin D deficiency, macrophages infected with bacterial agents cannot sufficiently induce expression of a number of antibacterial peptides. The lack of sufficient AMP synthesis creates conditions for the development and progression of UTI, and also deepens the severity of the disease [17, 22]. Thus, most authors point to the need for further development of both indications and schemes for the preventive and therapeutic use of vitamin D in UTI [6, 18, 20].

Vitamin D-binding protein has not become so widespread for research, although it was discovered in the 1960s. In the works of various authors, it is noted that deficiency or excess of vitamin D, resistance to vitamin D, idiopathic hypercalcemia in childhood, osteoporosis, and many other diseases do not affect the concentration of DBP in the blood serum [9, 23, 24]. These data appear logical, if we take into account the fact that only 5–10 % of the total amount of DBP is necessary for the transport of vitamin D metabolites to the point of realization of their biological effect [12]. DBP is a multifunctional protein. Its other functions include the ability to significantly enhance the chemotactic activity of chemoattractants of neutrophils; induce the selective recruitment of neutrophils; to absorb actin released from damaged or dead cells and to form DBP-actin complexes all of which underscore its important role during inflammation [11]. The given data explain the results we obtained, namely that the development of the inflammatory process in the urinary tract was accompanied by a statistically significant ($p < 0.05$) increase in the level of DBP in the blood serum of the children of the main group. During the literature data analysis, we noted that several authors have shown that the activation of neutrophils during inflammation increases their binding sites with DBP, which contributes to C5a-induced chemotaxis; however, binding of 1,25(OH)₂D₃, but not 25(OH)D₃ blocks DBP stimulation of C5a activity [23]. Additionally, Kew R.R. (2019) noted that 1,25(OH)₂D₃ has a direct inhibitory effect on the function of the chemotactic cofactor DBP for neutrophils due to binding to DBP at physiological concentrations. Bikle D.D. and Schwartz J. (2019) pointed out that some cytokines, such as IL-6, increase the production of DBP. In turn, in our previous work [23], it was shown that the development of an acute inflammatory process in the urinary tract of children occurs precisely against the background of a significant increase in the expression of the pro-inflammatory cytokine IL-6 in the blood serum. Apparently, the revealed feature was one of the causes for the high levels of DBP in children with UTI.

Thus, pleiotropic active metabolites of vitamin D in combination with DBP influence the reaction of protective non-specific mechanisms with the determination of the nature of the inflammatory process and the ability to eradicate the infectious agent [17]. At the same time, the problem is still far from being solved and requires further research.

Conclusions

1. The development of an acute inflammatory process in the urinary tract in children occurs against the background of a statistically significant decrease in the level of 1,25(OH)₂D₃ in the blood serum combined with high levels of vitamin D-binding protein.
2. The given data are the pathogenetic basis for the need to develop therapeutic and prophylactic schemes for the administration of vitamin D to prevent the occurrence and manage infectious diseases, including urinary tract infections in children.

References

1. Georgieva V., Kamolvit W., Herthelius M., Lüthje P., Brauner A., Chromek M. Association between vitamin D, antimicrobial peptides and urinary tract infection in infants and young children. *Acta Paediatrica*. 2018. 108(3). 551–6. doi: 10.1111/apa.14499.
2. Mahyar A., Ayazi P., Safari S., Dalirani R., Javadi A., Esmaeily S. Association between vitamin D and urinary tract infection in children. *Korean Journal of Pediatrics*. 2018. 61(3). 90. doi: 10.3345/kjp.2018.61.3.90.
3. Övünç Hacıhamdioğlu D., Altun D., Hacıhamdioğlu B., Çekmez F., Aydemir G., Kul M., Müftüoğlu T., Süleymanoğlu S., Karademir F. The association between serum 25-hydroxy vitamin D level and urine cathelicidin in children with a urinary tract infection. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2016. 8(3). 325–9. doi: 10.4274/jcrpe.2563.
4. Sassi F., Tamone C., D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*. 2018. 10(11). 1656. doi: 10.3390/nu10111656.
5. Ismailova A., White J.H. Vitamin D, infections and immunity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2021. 23(2). 265–77. doi: 10.1007/s11154-021-09679-5.
6. Qadir S., Memon S., Chohan M.N., Memon Y. Frequency of vitamin-D deficiency in children with urinary tract infection: a descriptive cross-sectional study. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2021. 37(4). doi: 10.12669/pjms.37.4.3896.
7. Charoenngam N., Holick M.F. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*. 2020. 12(7). 2097. doi: 10.3390/nu12072097.
8. Chun R.F., Percy B.E., Orwoll E.S., Nielson C.M., Adams J.S., Hewison M. Vitamin D and DBP: The Free Hormone Hypothesis revisited. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014. 144. 132–7.
9. Lisowska-Myjak B., Józwiak-Kisielewska A., Łukaszewicz J., Skarżyńska E. Vitamin D-binding protein as a biomarker to confirm specific clinical diagnoses. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2019. 20(1). 49–56. doi: 10.1080/14737159.2020.1699064.
10. Alshahawey M. A genetic insight into vitamin D binding protein and COVID-19. *Medical Hypotheses*. 2021. 149. 110531. doi: 10.1016/j.mehy.2021.110531.
11. Kew R.R. The vitamin D binding protein and inflammatory injury: a mediator or sentinel of tissue damage? *Frontiers in Endocrinology*. 2019. 10. doi: 10.3389/fendo.2019.00470.

12. Chun R.F., Shieh A., Gottlieb C., Yacoubian V., Wang J., Hewison M., Adams J.S. Vitamin D binding protein and the biological activity of vitamin D. *Frontiers in Endocrinology*. 2019. 10. doi: 10.3389/fendo.2019.00718.
13. Xie Z., Wang X., Bikle D.D. Editorial: vitamin D binding protein, total and free vitamin D levels in different physiological and pathophysiological conditions. *Frontiers in Endocrinology*. 2020. 11. doi: 10.3389/fendo.2020.00040.
14. Hoen L., Bogaert G., Radmayr C., Dogan H., Nijman R., Quaedackers J., Rawashdeh Y., Silay M., Tekgul S., Bhat N., Stein R. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *European Urology*. 2021. 79. S446-S448.
15. Zakon.rada.gov.ua. Treatment protocol for children with urinary tract infections and tubulointerstitial nephritis. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0627282-08#Text> (in Ukrainian).
16. Raymond M.-A., Désormeaux A., Labelle A., Soulez M., Soulez G., Langelier Y. et al. Endothelial stress induces the release of vitamin D-binding protein, a novel growth factor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005. 338(3). 1374-82.
17. Abaturon A.E., Kryuchko T.A., Lezhenko G.A., Zavgorodnyaya N.Yu. Antimicrobial peptides and proteins of the respiratory tract, diagnostic significance and therapeutic possibilities. Kharkiv: Planeta-Print, 2018 (in Russian).
18. Sadeghzadeh M., Khoshnevisasl P., Motamed N., Faghfourli L. The serum vitamin D levels in children with urinary tract infection: a case-control study. *New Microbes and New Infections*. 2021. 43. 100911. doi: 10.1016/j.nmni.2021.100911.
19. Zendehele A., Arefi M. Molecular evidence of role of vitamin D deficiency in various extraskelatal diseases. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019. 120(6). 8829-40. doi: 10.1002/jcb.28185.
20. Hertting O., Lüthje P., Sullivan D., Aspenström P., Brauner A. Vitamin D-deficient mice have more invasive urinary tract infection. *PLOS One*. 2017. 12(7). doi: 10.1371/journal.pone.0180810.
21. Li X., Yu Q., Qin F., Zhang B., Lu Y. Serum vitamin D level and the risk of urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*. 2021. 9. doi: 10.3389/fpubh.2021.637529.
22. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007. 18(11). 2810-6. doi: 10.1681/ASN.2007050611.
23. Bikle D.D., Schwartz J. Vitamin D binding protein, total and free vitamin D levels in different physiological and pathophysiological conditions. *Frontiers in Endocrinology*. 2019. 10. doi: 10.3389/fendo.2019.00317.
24. Bouillon R., Schuit F., Antonio L., Rastinejad F. Vitamin D binding protein: a historic overview. *Frontiers in Endocrinology*. 2020. 10. doi: 10.3389/fendo.2019.00910.
25. Lezhenko H.O., Zakharchenko N.A. The pathogenetic role of some cytokines in the development and course of various clinical forms of urinary tract infections in children. *Zdorov'e rebenka*. 2022. 17(3). 128-32. doi: 10.22141/2224-0551.17.3.2022.1507.

Received 01.12.2022

Revised 15.12.2022

Accepted 20.12.2022 ■

Information about authors

H. Lezhenko, MD, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: genalezh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0851-4586>

O. Abaturon, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexabaturon@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

N. Zakharchenko, MD, PhD Student of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: natali_koms@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-3956-8571>

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

Information about funding. The work was performed within the research work of the department "Predicting the course of the most common inflammatory diseases of childhood". State registration number 0121U107520.

Authors' contribution. Lezhenko H.O. — research concept and design; critical revision of the article; final approval of the article, Abaturon O.Ye. — final approval of the article, Zakharchenko N.A. — collection and assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article.

Леженко Г.О.¹, Абатуров О.Є.², Захарченко Н.А.¹

¹Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

²Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Патогенетична роль вітаміну D та вітамін-D-зв'язуючого білка в розвитку інфекції сечовивідних шляхів у дітей

Резюме. Мета роботи. Дослідити вміст 1,25(OH)₂D₃ та вітамін-D-зв'язуючого білка (DBP) у сироватці крові дітей з інфекціями сечовивідної системи залежно від клінічної форми захворювання та встановити їх патогенетичну роль у розвитку інфекції сечовивідних шляхів. **Матеріали та методи.** Групи дослідження становили 84 дитини (середній вік — 10,0 ± 1,3 року). Основну групу розділили на підгрупи: 1-ша — 17 дітей, хворих на гострий пієлонефрит, 2-га — 21 пацієнт із хронічним пієлонефритом, 3-тя — 16 дітей, хворих на гострий цистит, 4-та — 10 пацієнтів із неутонченими інфекціями сечовивідної системи. Контрольну групу становили 20 умовно здорових дітей. Досліджували вміст 1,25(OH)₂D₃ та DBP методом імуноферментного аналізу. **Результати.** Встановлено, що розвиток запального процесу в сечовивідних шляхах супроводжувався статистично значущим (p < 0,01) зниженням рівня 1,25(OH)₂D₃ у сироватці

крові дітей основної групи порівняно з контрольною. Уміст 1,25(OH)₂D₃ у пацієнтів усіх підгруп був вірогідно нижчим за показники контрольної групи (p < 0,01), проте без статистичної різниці. Рівень DBP у сироватці крові дітей основної групи був статистично значущо (p < 0,05) підвищеним порівняно з контрольною, але статистично значущої різниці між підгрупами, що досліджувалися, ми не виявили. **Висновки.** Розвиток гострого запального процесу в сечовивідних шляхах у дітей відбувається на тлі статистично значущого зниження рівня 1,25(OH)₂D₃ у сироватці крові в поєднанні з високими рівнями вітамін-D-зв'язуючого білка. Це виступає патогенетичним підґрунтям необхідності розробки терапевтичних і профілактичних схем призначення вітаміну D дітям з інфекціями сечовивідної системи.

Ключові слова: діти; інфекція сечовивідних шляхів; вітамін D; вітамін-D-зв'язуючий білок



Крамарьов С.О.¹, Серякова І.Ю.¹, Kolte Roohi¹, Палатна Л.О.¹, Євтушенко В.В.¹,
Камінська Т.М.^{1,2}, Рязанських А.О.²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

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

Маски онкологічних захворювань у практиці лікаря-інфекціоніста

Резюме. *Мета* даної роботи — на прикладі конкретних випадків нагадати лікарям практичної медицини про важливість диференціальної діагностики з онкологічними захворюваннями в загальній педіатричній практиці й підвищити пильність клініцистів щодо подібності проявів онкопатології та інфекційних хвороб. Ми провели емпіричне описове дослідження 4 клінічних випадків онкологічних захворювань у дітей. Ці випадки ми відібрали серед 21 пацієнта, яким було діагностовано онкологічне захворювання в період проходження стаціонарного лікування в КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня» м. Києва впродовж 2014–2019 років. Перший клінічний випадок описує новоутворення головного мозку, що спершу було розцінене як гострий VZV-енцефаліт у дитини 11 років. Другий — це випадок гострого лейкозу в дитини 3 років, яка була госпіталізована з підозрою на менінгококову інфекцію. У третьому випадку ми подали відомості про пацієнта 7 років, який надійшов з інфекційним мононуклеозом і в якого в результаті було діагностовано гемофагоцитарний синдром, імунodefіцитний стан і запідозрено синдром Дункана. Останній випадок демонструє поєднання туберкульозного менінгіту й астроцитомії головного мозку в пацієнта 15 років, що спочатку було прийнято за вірусний енцефаліт. **Висновки.** Настороженість щодо онкологічних захворювань має важливе значення в діагностиці інфекційних нозологій. Динамічне спостереження й застосування широкого спектра лабораторно-інструментальних засобів дозволяє запобігти діагностичним помилкам і своєчасно розпочати лікування.

Ключові слова: онкологічні захворювання; дитячі інфекційні хвороби; злоякісні новоутворення

Вступ

У практиці дитячих інфекційних хвороб зазвичай дуже гостро постає питання диференціальної діагностики. Особливо критичною ця проблема стає у випадках дитячої онкології, яка є однією з провідних причин смерті дітей і підлітків у всьому світі.

ВООЗ стверджує, що кожного року реєструється 400 000 випадків новоутворень у дітей віком від народження до 19 років [15]. За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, станом на 2020 рік було виявлено 1442 випадки онкологічних захворювань у дітей віком до 14 років. Незважаючи на невисокі показники рівня захворюваності й смертності, у глобальному масштабі онкологічні захворювання в дітей щороку спричиняють втрату 11,5 млн років якісного життя уна-

слідок настання непрацездатності й передчасної смерті (DALY), з них 97,3 % — від втрачених років життя (YLL). Дитячий рак посідає шосте місце за тягарем для світової економіки у вимірі DALY [14]. Найбільш поширеними дитячими онкологічними захворюваннями є лейкомії, лімфоми, нейро- й нефробластоми [11].

Пухлинні захворювання часто можуть імітувати клінічну картину захворювань іншої природи, що призводить до помилкових діагнозів і пізньої діагностики даних захворювань [1].

Серед клінічних симптомів онкології, що можуть маскуватись під прояви інфекційної патології, є: частий головний біль, що супроводжується блюванням; набряки; міалгії, артралгії; лімфаденопатія; поява синців або висипу на шкірі; постійна втома й помітна

блідість шкіри; періодична чи постійна гіпертермія без видимих причин [14].

Ця хибна подібність може бути обумовлена схожістю патофізіологічних механізмів інфекційних та онкологічних хвороб. Клітини, що уражені як інфекційними агентами, так і раком, експресують безліч білків, які розпізнаються імунними клітинами, що призводить до виникнення імунних реакцій і запальних змін. Зокрема, встановлено, що пригнічення відповіді Т-клітин є характерним при виникненні як раку, так і хронічних або латентних інфекцій [13].

Наводячи клінічні випадки онкологічних захворювань у дітей, ми мали на меті звернути увагу на подібність проявів онкопатології та інфекційних хвороб, щоб підвищити настороженість клініцистів щодо цієї проблеми.

Матеріали та методи

Ми провели емпіричне, описове дослідження клінічних випадків онкологічних захворювань у дітей. Ці випадки ми відібрали серед когорти пацієнтів, яким

було діагностовано онкологічне захворювання в період проходження стаціонарного лікування в Київській міській дитячій клінічній інфекційній лікарні (КНП «КМДКІЛ») міста Києва впродовж 2014–2019 років. Основним критерієм включення до нашого дослідження було первинне встановлення злоякісного новоутворення в нашому стаціонарі. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено біоетичною комісією лікарні. Ми проводили виключно аналіз медичної документації, тому в отриманні інформованої згоди пацієнтів необхідності не було.

За період 2014–2019 рр. у КНП «КМДКІЛ» 21 дитині під час перебування на стаціонарному лікуванні було вперше діагностовано онкологічне захворювання. Детальна характеристика за віком, статтю і встановленими попередніми й заключними діагнозами наведена в табл. 1.

Ми виявили випадки, при яких пацієнти госпіталізувались із підозрою на гострі інфекційні захворювання (табл. 1), такі як вірусний гепатит, інфекційний

Таблиця 1. Характеристика онкологічних захворювань у дітей за період 2014–2019 рр.

Вік	Стать	Діагноз під час госпіталізації	Заключний діагноз
11 років	Жіноча	Вірусний гепатит	Уроджена сфероцитарна гемолітична анемія
10 років	Чоловіча	Гостра респіраторна вірусна інфекція, геморагічний васкуліт	Гострий лімфобластний лейкоз
5 років	Чоловіча	Вітрянковий енцефаліт	Пухлина зорового бугра зліва
11 років	Жіноча	Енцефаліт	Новоутворення задньої черепної ямки
13 років	Чоловіча	Менінгіт	Гостре порушення мозкового кровотоку, судомний синдром, кіста скроневої частки
9 років	Жіноча	Туберкульозний менінгіт	Пухлина головного мозку
14 років	Чоловіча	Інфекційний мононуклеоз	Гострий лейкоз, виразкова некротична ангіна
10 років	Жіноча	Гострий вірусний енцефаліт	Об'ємний процес головного мозку, пухлина мозочка, судомний синдром, набряк головного мозку
4 роки	Жіноча	Вірусний гепатит	Пухлина лівої півкулі головного мозку
3 роки	Жіноча	Менінгококова інфекція	Гострий лейкоз
2 роки	Чоловіча	Лихоманка неясного генезу	Рабдоміосаркома підборіддя, NMS у легені
7 років	Чоловіча	Інфекційний мононуклеоз	Гемофагоцитарний синдром, синдром Дункана
6 років	Чоловіча	Лихоманка неясного генезу	Нейробластома правої надниркової залози
8 років	Жіноча	Гемолітична анемія	Гострий лімфобластний лейкоз
2 роки	Жіноча	Гемолітична анемія	Гострий лейкоз
16 років	Жіноча	Некротична ангіна	Гострий лейкоз
8 років	Жіноча	Енцефаліт	Пухлина головного мозку
15 років	Чоловіча	Енцефаліт	Астроцитوما головного мозку
9 років	Чоловіча	Інфекційний мононуклеоз	Гострий лейкоз
6 років	Чоловіча	Енцефаліт	Пухлина головного мозку
11 років	Чоловіча	Інфекційний мононуклеоз	Гострий лейкоз

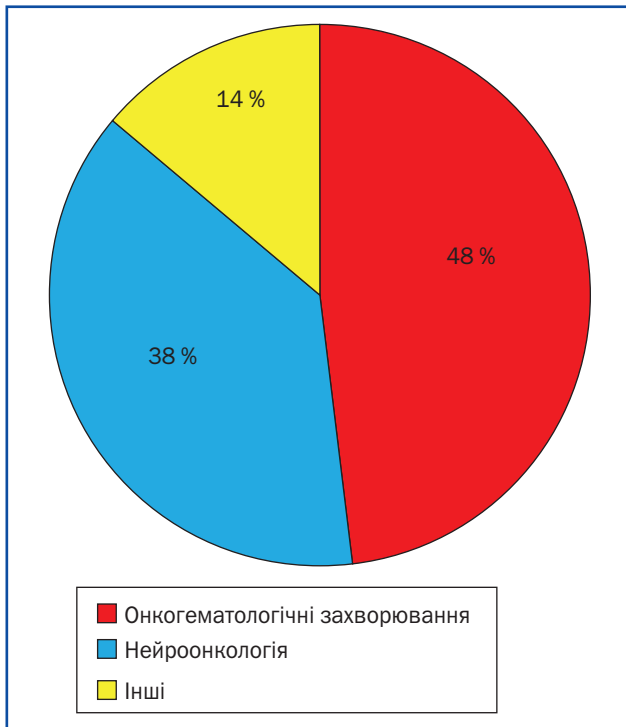


Рисунок 1. Структура онкологічних захворювань у дітей за період 2014–2019 рр.

мононуклеоз, гострий вірусний енцефаліт, туберкульозний менінгіт, вітряковий енцефаліт, але під час стаціонарного обстеження в них був встановлений діагноз онкологічного захворювання.

Структура онкологічної патології подана на рис. 1.

Серед онкопатології в дітей в 48 % (10/21) випадків було діагностовано онкогематологічні захворювання, переважно у вигляді гострого лейкозу, у 38 % (8/21) — новоутворення головного мозку (рис. 1). Інші 14 % (3/21) — рабдіоміосаркома підборіддя, нейробластома правої надниркової залози й пухлина зорового бугра.

Для ілюстрації ми наводимо приклади клінічних випадків.

Клінічний випадок 1

Хворий В., 11 років 6 місяців, надійшов до відділення нейроінфекції з діагнозом «гостре респіраторне захворювання, тонзилофарингіт, синдром менінгізму».

Скарги при госпіталізації: підвищення температури, головний біль у потиличній ділянці, блювання, слабкість, млявість, біль у спині.

Анамнез захворювання: захворів за 10 днів до госпіталізації, коли з'явилось підвищення температури до 38,0 °С, блювання. Звернулися до дорослого інфекціоніста. Призначено загальний аналіз крові (лейкоцити — $10,8 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофіли — 80 %), цефодокс по 200 мг 2 р/д *per os*, але в дитини виникло блювання, мама самостійно вводила в/м цефтазидим по $1,0 \times 2$ р/д, в/в інфузійно 5% р-н глюкози, реосорбілакт. Через декілька днів посилювався головний біль, відмічався біль у спині. Стан дитини погіршився, звернулись до інфекційної лікарні.

На момент госпіталізації: загальний стан середнього ступеня тяжкості, обумовлений інтоксикаційним, менінгеальним, загальномозковим синдромом.

Діагноз при госпіталізації: гостре респіраторне захворювання, тонзилофарингіт, синдром менінгізму.

З лікувально-діагностичною метою в асептичних умовах було проведено люмбальну пункцію.

Ліквор витікав частими краплями, прозорий, без патологічних змін.

Наступного дня за допомогою реакції імуноферментного аналізу в крові виявлено IgM до вірусу варицела-зостер (VZV), IgG до цитомегаловірусу, IgG EBNA до вірусу Епштейна — Барр (EBV), IgG VCA до EBV.

Огляд дитячого невролога: скарги на шум у вухах, головний біль; крупнорозмашистий горизонтальний ністагм, відмічається хиткість ходи, диплопія, періостальні й сухожильні рефлексі з ніг високі з клонусами рефлексогенних зон. Різко позитивні симптоми натягу.

Попередній діагноз: енцефаліт, викликаний VZV, тяжкий перебіг. Рекомендовано магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку для виключення об'ємного процесу.

При МРТ-дослідженні головного мозку: у задній черепній ямці, у ділянці IV шлуночка з поширенням на ніжки мозочка, міст, довгастий мозок і у водопроводі визначається утворення неоднорідної структури, переважно гіперінтенсивне на T2-зваженому зображенні, гіпоінтенсивне на T1-зваженому зображенні, інтенсивно накопичується контрастний препарат у центральних відділах, розміром $5,1 \times 3,8 \times 5,1$ см.

Висновок МРТ: ознаки новоутворення в задній черепній ямці, ускладненого обструктивною гідроцефалією. Утворення здавлює мозочок і стовбур головного мозку, викликає обструкцію лікворопровідних шляхів. Виражене розширення бокових шлуночків і III шлуночка. Мозолисте тіло стончене. Конвексимальний субарахноїдальний простір не розширений. Периваскулярні простори помірно розширені. Патологічних змін з боку орбіт не виявлено.

Заключний діагноз у клініці: новоутворення задньої черепної ямки, ускладнене обструктивною гідроцефалією. Хворого було переведено до нейрохірургічної клініки для оперативного лікування.

Клінічний випадок 2

Пацієнт Д., 3 роки, надійшла в дитячу інфекційну лікарню. Дитина направлена центром первинної медико-санітарної допомоги м. Києва з діагнозом «гостра респіраторна вірусна інфекція, гіпертермічний синдром, синдром менінгізму».

Скарги на момент надходження: підвищення температури тіла до 39,2 °С, головний біль, блювання, різка млявість.

Анамнез хвороби: захворіла за три дні до госпіталізації, отримувала симптоматичне лікування (жарознижувачі, рясне питво). На ранок оглянута педіатром, діагноз: гостра респіраторна вірусна інфекція, продовжено симптоматичне лікування в домашніх умовах.

У наступні дні температура 38,0–38,5 °С. У день госпіталізації на ранок підвищилася температура до 39,2 °С, було одноразове блювання. У цей же день батьки звернулися до лікаря, який виявив елементи геморагічного висипу на тілі й кінцівках.

Діагноз при госпіталізації: менінгококова інфекція, менінгококцемія? Коагулопатія? Менінгіт (гнійний)? Анемія.

При огляді: стан дитини тяжкий, обумовлений вираженим інтоксикаційним і загальномозковим синдромами. Свідомість порушена — сопор, виражена млявість, монотонний крик, скрикує при повороті голови. Вогнищевих симптомів з боку нервової системи немає. На нижній частині тулуба, на передній поверхні гомілки, на тильній поверхні стопи поодинокі висипання синюшного кольору з нечіткими контурами діаметром до 3–5 мм. Відмічається різка блідість і мармуровість шкіри. Дихання самостійне, тахіпное, частота дихання (ЧД) — 50/хв, артеріальний тиск (АТ) — 90/50 мм рт.ст.

Загальний аналіз крові в день госпіталізації: еритроцити — $1,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін — 50 г/л, колірний показник — 0,8, тромбоцити — 39×10^9 /л, лейкоцити — $3,5 \times 10^9$ /л, еозинофіли — 1 %, паличкоядерні — 2 %, сегментоядерні — 4 %, лімфоцити — 72 %, моноцити — 15 %, гемоцитобласти — 2 %, промієлоцити — 2 %, анізоцитоз, пойкилоцитоз, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 6 мм/год (за методом Панченкова). Бакпосів з ротогорла на патогенну флору негативний. Бакпосів з носогорла на менінгокок негативний. Змив з носогорла на вірусні антигени — віруси грипу А, В, аденовірус, парагрип, респіраторно-синцитіальний вірус не виявлені.

Дитина терміново консультована дитячим гематологом. Проводилася диференціальна діагностика з хворобами крові, у зв'язку з чим проведена кістково-мозкова пункція, за результатами якої встановлено заключний діагноз: гострий лейкоз (рис. 2).



**Рисунок 2. Гострий лейкоз.
Петехіальна висипка на нозі**

Клінічний випадок 3

Хворий К., 7 років, переведений до інфекційної лікарні з діагнозом «інфекційний мононуклеоз, тяжкий перебіг; сепсис?». Доставлений реанімаційною бригадою швидкої допомоги в супроводі матері зі скаргами на повторне блювання, підвищення температури тіла до 39,9 °С, млявість, сонливість, гіподинамію і втрату апетиту.

Анамнез захворювання: захворів гостро 1 березня, коли підвищилася температура тіла до 39 °С і збільшились підщелепні лімфатичні вузли; після обстеження було встановлено діагноз «інфекційний мононуклеоз»; приймав азитроміцин 3 дні, клінічного ефекту не було, призначено цефтріаксон (внутрішньовенно 3 дні), після цього — цефодокс (5 днів *per os*); 18 березня загальний стан покращився: температура тіла в межах нормальних цифр, дитина активна, у загальному аналізі крові: лейкоцити — $7,5 \times 10^9$ /л, тромбоцити — 335×10^9 /л, моноцити — 12 %, ШОЕ — 5 мм/год, виписаний додому, відвідував школу до 22 березня. Через два дні повторне погіршення стану: підйом температури тіла до 39,5 °С, у загальному аналізі крові тромбоцитопенія і лейкоцитопенія; з 5 по 8 квітня перебував на обстеженні й лікуванні у відділенні онкогематології обласної лікарні, де була проведена кістково-мозкова пункція, виключено гострий лейкоз та іншу гематологічну патологію. Виписаний на амбулаторне лікування. 12 квітня знову підвищення температури тіла до 39,6 °С, госпіталізований в інфекційне відділення дитячої лікарні, де отримувал цefепім і метронідазол. У зв'язку з погіршенням стану госпіталізований у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) КНП «КМДКІЛ».

Діагноз при госпіталізації: інфекційний мононуклеоз, тяжкий перебіг; сепсис?

При госпіталізації у ВАІТ загальний стан дитини тяжкий. У свідомості, рівень свідомості за шкалою коми Глазго — 15 балів (розплющування очей — 4 бали, мовленнєва реакція — 5 балів, рухова реакція — 6 балів), млявий, на огляд реагує адекватно, менінгеальні симптоми відсутні, вогнищевої неврологічної симптоматики немає, зіниці звичайного діаметру, D = S, фотореакція жвава, співдружна, обличчя симетричне, бульбарних порушень немає, м'язовий тонус задовільний, судом і блювання на момент огляду не було. Температура тіла 37,7 °С. Апетит відсутній. Шкіра й видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору, вологі, чисті, мікроциркуляція не порушена, симптом блідої плями до 2 секунд, периферичних набряків немає, язик обкладено білим нашаруванням. Пальпуються збільшені до 1,5 см, ущільнені й чутливі підщелепні лімфатичні вузли. Дихання самостійне, ефективне, ЧД — 24/хв, SpO₂ — 99 %, аускультативно проводиться в усі відділи легень, жорстке, хрипи не вислуховуються. Тони серця послаблені, ритмічні, вислуховується діастолічний шум на верхівці серця, ЧСС — 90/хв, АТ — 102/49 мм рт.ст., системна гемодинаміка стабільна. Живіт здутий, доступний глибокій пальпації, печінка виступає на 3 см, селезінка — +2 см. Дисфункції кишечника не було. Сечовиділення самостійне, вільне. Маса тіла — 21 кг.

Проведені лабораторні обстеження. Виявлено лейкопенію з лімфопенією і відносною нейтропенією, тромбоцитопенію, зниження NKT (CD3+ CD56+) до 0, підвищення феритину (понад 1500 нг/мл), гіпертригліцеридемію до 4,81 ммоль/л, гіпофібриногенемію (1,0 г/л), гіпертрансаміназемію, негативні маркери активності парвовірусної інфекції, HSV1/2 і VZV. VCA IgM EBV «—», IgG EBNA EBV «+», IgG EA EBV «+».

Консультація гематолога, висновок: неможливо виключити зчеплений з Х-хромосомою лімфопроліферативний синдром — синдром Дункана, парвовірусна інфекція, синдром активації макрофагів (?), кандидоз ротової порожнини.

Консультація імунолога-інфекціоніста дитячого, висновок: у дитини з високою ймовірністю синдром Дункана.

Обґрунтування діагнозу: з огляду на клінічну картину захворювання (початок після перенесеного інфекційного мононуклеозу EBV-етіології), клінічні прояви у вигляді гіпертермії, лімфаденопатії, гепатоспленомегалії і лабораторні дані (лейкопенія з лімфопенією та відносною нейтропенією, тромбоцитопенія, зниження NKT до 0, підвищення феритину, гіпертригліцеридемія до 4,81 ммоль/л, гіпофібриногенемія, підвищені АЛТ, АСТ, негативні маркери активності парвовірусної інфекції), а також висновок гематолога й імунолога встановлюється клінічний діагноз: реконвалесцент гострої EBV-інфекції; синдром активації макрофагів (гемофагоцитарний синдром) диференціювати із зчепленим з Х-хромосомою лімфопроліферативним синдромом (синдром Дункана).

Для подальшого лікування дитина переведена в обласну лікарню, у відділення дитячої онкогематології.

Заключний діагноз: реконвалесцент гострої EBV-інфекції; синдром активації макрофагів (гемофагоцитарний синдром), імунодефіцитний стан, гепатит, гепатоспленомегалія; лімфопроліферативний синдром зчеплений з Х-хромосомою (синдром Дункана?); вторинна анемія, тромбоцитопенія.

Клінічний випадок 4

Пацієнт К., 15 років, надійшов до відділення нейроінфекцій зі скаргами на озноб, виражену слабкість лівої руки, слабкість ніг (хлопчик не міг ходити) і скандоване мовлення.

Анамнез захворювання: протягом 2 місяців спостерігались слабкість, епізоди потьмарення свідомості. За добу до госпіталізації різке погіршення стану з появою загальномоозкового й вогнищового синдрому — спостерігалася дизартрія, асиметрія обличчя, ураження черепних нервів. З'явився озноб, виражена слабкість в руках, більше в лівій.

Анамнез життя: за кілька днів до госпіталізації в клініку хлопчик був на прийомі в мануального терапевта, де проводилася корекція хребта (переважно шийного відділу). Так само встановлено, що за день до погіршення стану дитина була в контакті з хворим на туберкульоз легень (БК+), близьким родичем. Вакци-

нований проти туберкульозу вакциною БЦЖ у пологовому будинку. Ревакцинація у 7 років.

Діагноз при госпіталізації: вірусний енцефаліт.

При надходженні стан дитини тяжкий: температура тіла 38 °С; у свідомості, млява, періодично «провалюється», порушене мовлення; менінгеальні симптоми — ригідність потиличних м'язів, нижній симптом Керніга, симптом Брудзинського, позитивні симптоми натягу. Дитина переведена до реанімаційного відділення.

Для верифікації етіології вірусного енцефаліту було призначено дослідження спинномозкової рідини методом полімеразної ланцюгової реакції на герпес-віруси — результат негативний. При біохімічному дослідженні ліквору виявлено підвищення рівня білка до 1,8 г/л, плеоцитоз — $200 \times 10^6/\text{л}$ (80 % лімфоцити), глюкоза — 2,2 ммоль/л.

При МРТ-дослідженні головного мозку і шийного відділу хребта патології не виявлено.

Дитина отримувала лікування згідно з протоколом МОЗ України «Лікування вірусних енцефалітів у дітей». Для контролю санації ліквору проведена контрольна люмбальна пункція. З урахуванням змін в аналізах ліквору було проведено обстеження ліквору на мікобактерію туберкульозу в центральному протитуберкульозному диспансері й у лабораторії експериментальної онкології.

За результатами бактеріологічного посіву ліквору отримано позитивний результат на мікобактерію туберкульозу, було встановлено туберкульозну етіологію захворювання.

Клінічний діагноз: туберкульозний менінгіт.

У динаміці захворювання стан хворого залишався тяжким, розвинувся виражений менінгеальний синдром, синдром ліквородинамічних порушень.

На контрольній МРТ головного мозку: в верхньомедіальних відділах правої гемісфери мозочка визначалося вогнище неправильної форми з чіткими контурами розмірами $37 \times 22 \times 18$ мм з масивним перифокальним набряком. У корковій речовині лівої скроневої, лівої лобної, потиличної і тім'яних часток білатерально відзначалися ділянки підвищення МР-сигналу. Вогнища розташовані по оболонках головного мозку й лікворних шляхах, спостерігалася компресія бокового виводу 4-го шлуночка.

Висновок: МРТ-ознаки ураження оболонок головного й спинного мозку (рис. 3–5). Діагноз: лептотомінінгіт.

Висновок консилиуму: вперше діагностований туберкульоз внутрішньочеревних лімфатичних вузлів, оболонок і речовини головного мозку. Гострий менінгоенцефаліт, туберкулома мозочка. Призначена специфічна терапія.

Дитина переведена в туберкульозний стаціонар для продовження протитуберкульозного лікування. Але в динаміці у хлопчика спостерігався прогресуючий гіпертензивний синдром: сильний головний біль, повторне багаторазове блювання, запаморочення. Дитина була переведена в інститут нейрохірургії, де було проведено оперативне втручання з біопсією новоутворення.

Заключний діагноз: астроцитома головного мозку з мультифокальним ураженням грудного відділу спинного мозку, корково-мозочкова недостатність. Туберкульозний менінгіт.

Обговорення

Перший клінічний випадок наочно демонструє складність діагностики гострого енцефаліту. Клінічні симптоми гострої мозочкової атаксії досить часто зустрічаються в педіатричній практиці і зазвичай мають доброякісний перебіг. Однак слід враховувати, що причинами даних симптомів можуть бути деякі серйозні захворювання, зокрема пухлина головного мозку, отруєння наркотичними речовинами або токсинами, травма, паранеопластичні синдроми, а також спадкові або вроджені стани [4]. Результат серологічного дослідження з підвищенням IgM до вірусу вітряної віспи вселяв впевненість щодо інфекційно-опосередкованого процесу. Однак вирішальним у встановленні правильного діагнозу було МРТ-дослідження.

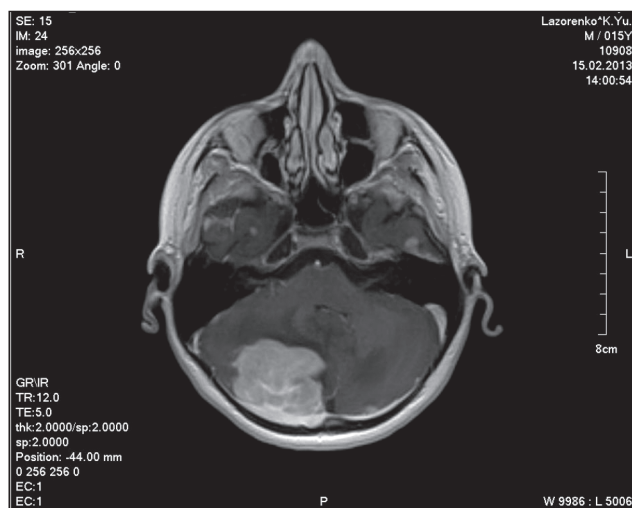


Рисунок 3. МРТ головного мозку у фронтальній площині. Вогнищеве утворення правої гемісфери мозочка (туберкулома)

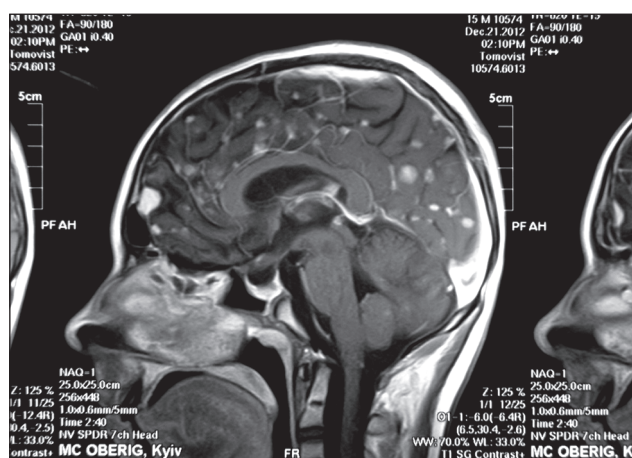


Рисунок 4. МРТ головного мозку в сагітальній площині. Вогнищеве утворення правої гемісфери мозочка (туберкулома)

Найбільш яскравими симптомами другого клінічного випадку були прояви інтоксикації і геморагічна висипка. З огляду на гострий початок захворювання підозра щодо інвазивної менінгококової інфекції на початковому етапі була виправданою [6]. Більш поглиблений подальший аналіз виявив виражені зміни в загальному аналізі крові, які не корелювали з клінічними симптомами. Саме вони дозволили запідозрити захворювання крові й спонукали до подальшого прицільного дослідження. Вирішальним у встановленні правильного діагнозу було цитологічне дослідження пунктату кісткового мозку.

У третьому клінічному випадку пацієнту було діагностовано гемофагоцитарний синдром, або гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ). Це тяжке, небезпечне для життя гематологічне захворювання, яке характеризується неконтрольованою активацією ефektorів клітинного імунітету. Відбувається гіперактивація імунної системи, що виникає на фоні генетичної мутації, інфекційних чинників, ревматичних захворювань або злоякісних новоутворень. До основних клінічних ознак цього синдрому належать висока температура, гепатоспленомегалія, цитопенії, цитолітичний синдром, гіперферитинемія і коагулопатія [2]. Відповідно до літературних даних розвиток ГЛГ пов'язаний із власне злоякісними новоутвореннями (особливо гемобластозами, зокрема Т- і НК-клітинними лімфомами); інфекційними чинниками (часто — вірусом Епштейна — Барр, цитомегаловірусом, іншими вірусними, бактеріальними або грибовими інфекціями); аутоімунними захворюваннями (системним ювенільним ідіопатичним артритом, синдромом Кавасакі) [9].

У четвертому клінічному випадку мала місце поєднана патологія (туберкульозний менінгіт і астроцитома), тому випадок становить труднощі, оскільки ініціальне обстеження й бактеріологічне підтвердження свідчили про ураження нервової системи туберкульозної етіології [10, 16]. Однак подальше спостереження й неефективність специфічного лікування спонука-

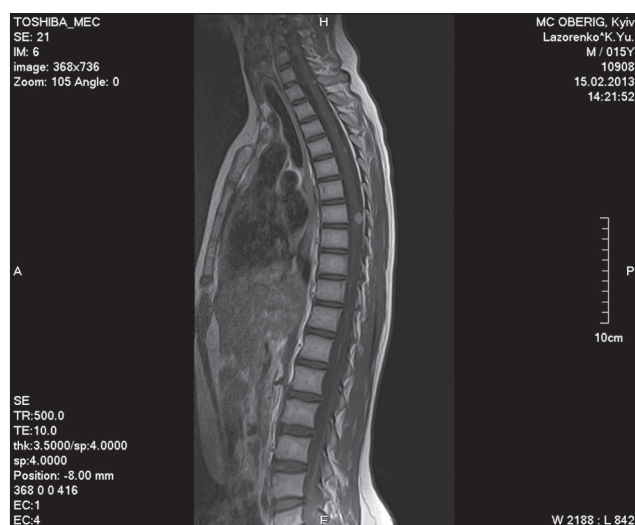


Рисунок 5. МРТ грудного відділу спинного мозку. Мультифокальне ураження грудного відділу

ли до перегляду діагнозу й повернення до диференціальної діагностики з пухлинним процесом. Лише інвазивна діагностика з гістологічним дослідженням виявилась вирішальною у встановленні правильного діагнозу. Дані літератури також стверджують, що встановлення діагнозу інтракраніальної туберкуломи завжди асоціюється зі значними труднощами і доопераційна діагностика не дає впевненості в діагнозі [12].

Описані нами випадки є наочними прикладами маскування онкологічних захворювань за типовими проявами інфекційних хвороб. Наша робота корелює зі схожим дослідженням, у якому автори подали випадок гострого лімфобластного лейкозу у дворічної дитини, що перебігав під маскою рецидивного перихондриту вушної раковини. Рецидивний перихондрит спостерігався протягом перших трьох місяців, і це був єдиний клінічний прояв захворювання, далі з'явилися гіперплазія лімфовузлів, лейкоміди шкіри, артрит та ураження другої вушної раковини [3].

Незважаючи на те, що в дитячому віці, як правило, неможливо запобігти раку або заздалегідь виявити його шляхом скринінгу, у країнах з високим рівнем доходу частота повного вилікування становить понад 80 %. У країнах із низьким і середнім рівнем доходу одужання настає менше ніж у 30 % випадків [15]. В Україні рівень виживаності дітей становить близько 60 % [14]. Для підвищення цього показника була розроблена Національна стратегія контролю онкологічних захворювань до 2030 року. Проект має на меті досягти щонайменше 80% рівня п'ятирічної загальної виживаності дітей з онкозахворюваннями шляхом підвищення якості лікування й реорганізації процесу надання медичних послуг [8].

Найбільш ефективним методом боротьби з онкопатологією є рання діагностика і сучасне й своєчасне лікування. Це підтверджується роботою О.І. Дорош та співавторів (2018), у якій вивчали випадки вторинних пухлин головного мозку в дітей — фібринозної астроцитоми й олігодендрогліоми, доброякісної мєнінгіоми. Результати дослідження продемонстрували, що завдяки сучасній терапії рівень захворюваності на вторинні пухлини після ініціального лікування залишався низьким протягом 25 років спостереження [5].

Підсумовуючи вищенаведене: онкологічні захворювання в дітей можуть імітувати поширені інфекційні захворювання. Динамічне спостереження й застосування широкого спектра лабораторно-інструментальних засобів дозволяє запобігти діагностичним помилкам і своєчасно розпочати лікування.

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

Інформація про фінансування. Робота проводилась за рахунок ресурсів авторів проекту.

Список літератури

1. Araz N.C., Guler E. Delays in Diagnosis of Childhood Cancer in Southeastern Turkey and the Associated Factors. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2019. 32(2). 153-63.

2. Bauchmuller K., Manson J.J., Tattersall R. et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in adult critical care. *J. Intensive Care Soc.* 2020. 21(3). 256-268. doi: 10.1177/1751143719893865.

3. Чумаченко Н.Г., Марушко Т.Л., Головченко О.В., Фисун В.М., Марушко Р.В. Рецидивний перихондрит як дебютна «маска» гострого лімфобластного лейкозу у дитини раннього віку (клінічний випадок). *Сучасна педіатрія. Україна.* 2019. 8(104). 8388. doi: 10.15574/SP.2019.104.83.

4. Doan T.T., Masom C.P., Mazzaccaro R.J., Kane K.E. Acute Cerebellar Ataxia: An Unusual Pediatric Case. *J. Emerg. Med.* 2016. 50(5). 769-72.

5. Дорош О.І., Трояновська О.О., Абрамюк А.М., Мелько І.П., Цимбалюк І.П., Волошин І.П., Поліщук Р.С. Вторинні пухлини головного мозку у дітей, які отримали променеву та хіміотерапію з приводу гострої лімфобластної лейкемії. *Современная педиатрия.* 2018. 3(91). 74-85. doi: 10.15574/SP.2018.91.74.

6. Dwirow R., Fanella S. Invasive Meningococcal Disease in the 21st Century — An Update for the Clinician. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2015. 15(3). 2.

7. Makieieva N.I., Odinets Yu.V., Poddubnaya I.M., Chayka K. Quality of life in children suffering from acute leukemia. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2020. 3(107). 3945. doi: 10.15574/SP.2020.107.39.

8. Ministry of Health of Ukraine. National cancer control strategy until 2030. 2021. <https://moz.gov.ua/article/public-discussions/proekt-postanovi-kabinetu-ministriv-ukraini-pro-zatverdzhennja-nacionalnoi-strategii-kontrolju-onkologichnih-zahvorjuvan-do-2030-roku>.

9. Охотнікова О.М., Поночева О.В. Гемофагоцитарний синдром: гіперзапалення більше, ніж гемофагоцитоз. Що спільного між гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом і синдромом активації макрофагів? (Огляд літератури). *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2018. № 2(107).

10. Seo G.H., Kim M.J., Seo S., Hwang B., Lee E., Yun Y. et al. Cancer-specific incidence rates of tuberculosis. *Medicine (Baltimore).* 2016. 95(38). e4919.

11. Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F. et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017. 18(6). 719.

12. Tandon P.N. Management of tuberculosis of the central nervous system: Our experience. *Natl. Med. J. India.* 2018. 31(3). 151-5.

13. Thirunavukkarasu S., Santhekadur P.K. Congruities between Cancer and Infectious Diseases: Lessons to be learned from these distinct yet analogous fields. *Front. Cell. Infect. Microbiol. Sec. Clinical Microbiology.* 2022. doi: 10.3389/fcimb.2022.1072022

14. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. International day of the child with cancer: what you need to know about cancer in children. 2021. <https://www.phc.org.ua/news/mizhnarodniy-den-onkohvoroi-ditini-scho-treba-znati-pro-rak-u-ditey>.

15. World Health Organization. 2021. Childhood cancer: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>.

16. Yang M., Zhang J.-T., Yao Y., Tan Q.-C., Gao T., Tian C.-L. et al. A Clinical Study of Miliary Brain Tuberculomas in China. *Jpn J. Infect. Dis. [Internet].* 2016. 69(3). 231-5.

Отримано/Received 05.10.2022

Рецензовано/Revised 13.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 22.10.2022 ■

Information about authors

S. Kramarov, MD, PhD, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Ukraine; e-mail: skramarev@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2919-6644>

I. Seriakova, Assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Ukraine; e-mail: ikovaliukh@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2793-6584>

V. Yevtushenko, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Ukraine; e-mail: evv1972@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6610-8394>

L. Palatna, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Ukraine; e-mail: doctorluda@ukr.net

Roohi Kolte, 6th year student of the Faculty of Training of Foreign Citizens, Bogomolets National Medical University, Ukraine; e-mail: kolteroohi@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2523-5776>

T. Kaminska, MD, PhD, Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, director of Kyiv City Children's Clinical Infectious Diseases Hospital Ukraine; e-mail: kaminska58@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-7844-4483>

A. Ryazanskikh, Head of the department of anesthesiology and intensive care, Kyiv City Children's Clinical Infectious Diseases Hospital Ukraine; e-mail: vaitkmdkil@ukr.net

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

Information about funding. The work was carried out at the expense of the resources of the project authors.

S.O. Kramarov¹, I.Yu. Seriakova¹, Roohi Kolte¹, L.O. Palatna¹, V.V. Yevtushenko¹, T.M. Kaminska^{1,2}, A.O. Ryazanskikh²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Children's Clinical Infectious Diseases Hospital, Kyiv, Ukraine

Masks of cancers in the practice of an infectious disease doctor

Abstract. The purpose of this work is to remind doctors of practical medicine about the importance of differential diagnosis with cancers in general pediatric practice and to increase the vigilance of clinicians regarding the similarity of manifestations of oncology and infectious diseases on the example of specific clinical cases. We conducted an empirical, descriptive study of 4 clinical cases of cancers in children. We selected them among 21 patients who were diagnosed with cancer during the inpatient treatment at the Kyiv City Children's Infectious Disease Hospital in 2014–2019. The first clinical case describes a brain neoplasm that was initially thought to be acute VZV encephalitis in an 11-year-old child. The second is a case of acute leukemia in a 3-year-old child who was hospitalized with suspected menin-

gococcal infection. In the third case, we presented a 7-year-old patient who was admitted with infectious mononucleosis and as a result, was diagnosed with hemophagocytic syndrome, immunodeficiency and Duncan disease. The latest case demonstrates the combination of tuberculous meningitis and cerebral astrocytoma in a 15-year-old patient, which was initially mistaken for viral encephalitis. **Conclusions.** Awareness of cancers is important in the diagnosis of infectious nosologies. Dynamic monitoring and the use of a wide range of laboratory and instrumental methods allows to prevent diagnostic errors and to seek treatment in a timely manner.

Keywords: cancer; childhood infectious diseases; malignant neoplasms



Діагностичні помилки в неонатології

Резюме. Актуальність. Частота діагностичних помилок у неонатології та їх вплив на стан здоров'я дітей залишаються відносно невідомими. Однак є дані, які свідчать про те, що діагностичні помилки у відділенні новонароджених можуть призводити до значних і довгострокових наслідків. **Мета дослідження:** узагальнення даних літературних джерел щодо діагностичних помилок у неонатальних відділеннях з огляду на їх поширеність, вплив на стан здоров'я та сприяючі фактори. **Матеріали та методи.** У базі даних PubMed Central® здійснювався пошук за ключовими словами «неправильний діагноз», «діагностичні помилки», «відділення інтенсивної терапії новонароджених», «відділення новонароджених», «неонатологія», «новонароджені». **Результати.** Проаналізовані методи виявлення діагностичних помилок: аналіз результатів розтину, розгляд скарг та конфліктів, добровільне опитування лікарів і пацієнтів, аналіз пари «симптом — хвороба» (методологія SPADE), тригерна методологія, Safer Dx Instrument (вимірювання та підвищення безпеки діагностики). Частота виявлення діагностичних помилок коливалася від 19,2 % під час аналізу патологоанатомічних досліджень (серед них 3,7 % таких, що завдали шкоди пацієнту) до 6,2 % під час використання методу Safer Dx Instrument (серед них 8,0 % таких, що завдали шкоди пацієнту). Реальна оцінка ситуації може бути забезпечена комбінацією можливостей вищезначених методів. **Висновки.** Потрібні подальші дослідження для кращої кількісної оцінки неправильних діагнозів неонатальних відділень інтенсивної терапії та визначення потенційних стратегій зменшення їх частоти або пом'якшення шкоди, пов'язаної з неправильним діагнозом.

Ключові слова: неправильний діагноз; діагностичні помилки; відділення інтенсивної терапії новонароджених; відділення новонароджених; неонатологія; новонароджені

Діагностична помилка визначається як неспроможність надати точне та своєчасне пояснення проблемам зі здоров'ям пацієнта або розтлумачити це пояснення пацієнту/батькам. Всесвітня організація охорони здоров'я вважає діагностичні помилки однією з п'яти найважливіших причин інцидентів з безпеки пацієнтів [1–4]. Важливим моментом є той факт, що втрачені діагностичні можливості можуть завдати або не завдати реальної шкоди пацієнту, але більшість з них має для цього потенціал [5]. Діагностична помилка має бути встановленою в тому випадку, коли були однозначні докази втрачених можливостей встановлення правильного діагнозу, незалежно від того, чи завдало це шкоди пацієнту [5–8]. Незважаючи на обмежені знання епідеміології діагностичних поми-

лок, деякі проблеми, які раніше пов'язували з особливостями захворювання, насправді виникають через діагностичні помилки [9].

У педіатрії діагностичні помилки становлять 30,4 % від усіх небажаних явищ, яким можна було б запобігти [10]. Більше половини педіатрів повідомляють про скоєння діагностичної помилки принаймні один раз або двічі на місяць [11]. Вважають, що порівняно з іншими інцидентами (наприклад, медикаментозними помилками) помилки діагностики частіше можуть завдати шкоди пацієнту. Діагностичні помилки надзвичайно неоднорідні щодо проявів і наслідків для безпеки пацієнтів. А ці наслідки залежать від вікової категорії пацієнтів, із потенціалом спричинення найбільшої шкоди найменшим пацієнтам [5, 12].

Діагностичні помилки залишаються відносно недостатньо вивченими, основна увага дослідників зосереджена на помилках лікування. Причин цього декілька: нестача ефективних інструментів для вимірювання частоти діагностичних помилок; складна етіологія помилок та розбіжності щодо їх визначення; мало відомі шляхи запобігання наслідкам порівняно з іншими типами помилок [5, 13–15]. Як зазначають, залишається мало вивченою частота діагностичних помилок у відділеннях для новонароджених і їх можливий вплив на подальший стан здоров'я дітей [5, 13].

Мета дослідження: узагальнення даних літератури щодо діагностичних помилок у неонатальних відділеннях з огляду на їх поширеність, вплив на стан здоров'я та сприяючі фактори.

Методи дослідження

Був здійснений пошук у базі PubMed Central® (січень 2000 — листопад 2022 року) щодо досліджень діагностичних помилок в неонатальних відділеннях. Пошукові терміни включали «неправильний діагноз», «діагностичні помилки», «відділення інтенсивної терапії новонароджених», «неонатальне відділення», «неонатологія», «новонароджені». Переглядали матеріали публікацій на наявність доступних даних щодо поширеності діагностичних помилок, способів їх виявлення, даних про сприяючі фактори та наслідки діагностичної помилки.

Результати та обговорення

Як зазначалося раніше, причиною відсутності прогресу в дослідженні діагностичних помилок в неонатології є, насамперед, нездатність точно визначити їх частоту [5]. Історично результати патологоанатомічних досліджень були першим методом вивчення діагностичних помилок в неонатальних відділеннях. Згідно з J.W. Custer та співавт. (2015), які провели метааналіз досліджень частоти та структури діагностичних помилок на підставі патологоанатомічного аналізу летальних випадків, діагностичні помилки мали місце у 19,2 %. Дослідження були проведені в Австралії, Канаді, Індії, Іспанії, Великобританії та США; 4 дослідження ретроспективні, 2 проспективні; збір даних тривав 14–120 місяців (у середньому 78,3 місяця); частота розтинів померлих дітей в неонатальних центрах коливалася від 39 до 82 % (медіана 61 %); були зареєстровані 1259 розтинів на 2124 летальні випадки (59,3 %). При цьому помилки I класу (мають потенційний несприятливий вплив на виживання та вимагають зміни лікування) виявлені у 3,7 % випадків; серед них виявлені пропущені інфекції — 61,7 %, вроджені вади розвитку та спадкові генетичні/метаболічні захворювання — 21,3 %. Помилки II класу (не мають потенційного впливу на виживання та не вимагають зміни лікування) виявлені в 15,5 % випадків; серед них пропущені інфекції — 16,3 %, судинні події — 15,8 %, вроджені/метаболічні порушення — 14,7 % [16–18].

В іншому дослідженні (O'Rahelly M. та співавт., 2021) повідомлялося про частоту розходження клі-

нічного та патологоанатомічного діагнозу у дітей віком від 0 до 42 днів у 14,6 % (6 із 41 пацієнта відділення інтенсивної терапії новонароджених третього рівня). Всі виявлені помилки належали до II класу. Про частоту проведення автопсій у померлих новонароджених не повідомлялося. Було лише зазначено, що частота автопсій у загальній групі пацієнтів відділень інтенсивної терапії протягом періоду спостереження становила 25 %, ця частота знизилась на 40 % з 2000–2002 років частково через небажання сімей давати згоду, частково через небажання медичного персоналу обговорювати перспективу розтину з родинами [19].

Найбільш очевидним обмеженням використання автопсій для дослідження поширеності діагностичних помилок є той факт, що автопсія може оцінити лише ті ситуації, коли була діагностична невизначеність на момент смерті дитини. Автопсії не виявляють нелетальних діагностичних помилок [18, 20, 21]. Окрім того, зменшення частоти розтинів призводить до занепокоєння щодо їх діагностичної чутливості. Доведено, що виявлення показників поширеності помилкового діагнозу I класу залежить від частоти проведення розтинів (чим меншою є частота автопсій (відсоток від кількості померлих), тим меншою є і відносна частота виявлення діагностичних помилок) [18]. Тим не менш автопсії залишаються важливим джерелом інформації щодо діагностичних помилок у пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених.

Іншим методом оцінки частоти діагностичних помилок є аналіз скарг батьків. Дослідження 2019 року, яке оцінило 1215 «педіатричних претензій», виявило, що скарги батьків відносно ведення новонароджених дітей призвели до найвищих виплат відшкодування порівняно з іншими пацієнтами віком до 18 років. При цьому причиною 14 % цих платежів були саме діагностичні помилки [22]. Вважають, що аналіз діагностичних помилок, створений на підставі скарг, за своєю суттю, обмежений щодо можливості узагальнення [12, 13].

Для оцінки частоти діагностичних помилок можна також використати анонімну звітність медичних працівників. L. Brado та співавт. (2021) опублікували результати 6-місячного проспективного клінічного дослідження у відділенні інтенсивної терапії новонароджених III рівня (Німеччина, 2019), побудованого на системі добровільної анонімної та беззвинувачувальної звітності медичного персоналу (заповнення анкет). У дослідженні повідомлялося про 98 інцидентів з безпеки у 179 пацієнтів. У структурі інцидентів медикаментозні помилки становили 47 %, проблеми обладнання та моніторингу пацієнтів — 27 %, суто діагностичні помилки — 10 %, проблеми комунікації — 12,6 %. Фактична шкода пацієнту була зареєстрована у 9 % випадків, але жодних небезпечних для життя чи серйозних подій не було зареєстровано. 3-поміж діагностичних помилок 42,1 % не досягли пацієнтів, 42,1 % досягли, але не завдали шкоди, а 15,8 % досягли пацієнта та завдали шкоди [12].

G. Suresh та співавт. (2004) також повідомляли про результати вивчення добровільних анонімних повідомлень щодо лікарських помилок у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених. Найпоширенішими небажаними подіями у структурі інцидентів були помилки призначення медикаментів (47 %), помилки лікування (14 %), неправильна ідентифікація пацієнта (11 %), помилки або затримка діагностики (7 %), помилки при проведенні операцій (4 %). При цьому невиконання вимог клінічних протоколів (47 %), неувважність (27 %), помилки ведення документації (13 %), відволікання (12 %), нестача знань (10 %), погана робота в команді (9 %) були найчастішими факторами, що сприяли цьому [23].

Вважають, що обмеженням методу аналізу добровільної звітності є тенденційний підбір респондентів і перевірка даних, зібраних таким чином, і, відповідно, неможливість узагальнення інформації щодо частоти діагностичних помилок [12, 13, 24].

Автори публікацій, присвячених діагностичним помилкам у неонатології, обговорюють можливість використання методу аналізу діагностичних помилок у парах симптомів і захворювань (Symptom-Disease Pair Analysis of Diagnostic Error) для виявлення неправильного діагнозу. Цей метод застосовують до будь-якого стану, де є високий короточасний ризик погіршення або рецидиву, метод можна використовувати для оцінки окремого симптому, тісно пов'язаного з захворюванням чи для оцінки кількох пов'язаних симптомів або захворювань. Метод потребує обробки великих масивів даних для визначення наявності конкретного результату і використовується для розуміння загального тягаря шкоди, пов'язаного з неправильним діагнозом, для визначення пріоритетних проблем для прийняття рішень і оперативного відстеження ефективності втручань на великій когорті пацієнтів [5, 25].

Електронні тригерні інструменти також можна використати для перевірки електронних медичних записів і визначення когорти пацієнтів, у яких могли виникнути діагностичні помилки, відстеження частоти таких подій. Однак виявлена таким чином медична документація все ще потребує всебічного аналізу рецензентом для підтвердження наявності діагностичної помилки. Електронні тригерні інструменти намагаються визначити втрачені діагностичні можливості або невдалі діагностичні процеси. Метод слід використовувати відносно симптомів, які мають достатню чутливість і специфічність стосовно конкретної патології. Доведено, що неонатальний тригерний інструмент є ефективним методом детекції несприятливих подій, оскільки його застосування дозволило з'ясувати потенційну частоту запобіжних подій у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, але насамперед подій, пов'язаних із процесом лікування [5, 26–28].

Одним із новітніх методів є інструмент діагностичного скринінгу Safer Dx Instrument, який, за участю рецензентів, допомагає визначити наявність або відсутність діагностичної помилки у конкретному

епізоді медичної допомоги. Цей інструмент оцінює структуру, процес і кінцеві аспекти діагностики, щоб виявити збої, що призводять до діагностичних помилок. Інструмент допомагає рецензентам продумати основні аспекти діагностичного процесу: зустріч пацієнта з лікарем (анамнез, клінічний огляд, призначення обстежень); виконання й інтерпретація діагностичних тестів; відстеження діагностичної інформації в часі; специфічні фактори діагностики; фактори, пов'язані з пацієнтом. Ця методологія є потенційною основою для загальносистемного вимірювання частоти діагностичних помилок та виявлення їх причини, але є обмеженою у своїй здатності оцінювати когнітивні здібності клініцистів, не може оцінювати інформацію, яка не зафіксована в медичній документації [2, 5, 29].

У звіті про використання модифікованого інструменту діагностичного скринінгу для ретроспективного аналізу 600 госпіталізацій новонароджених (вік 0–7 днів) у відділеннях інтенсивної терапії IV рівня (США, 2017) виявлено 37 діагностичних помилок (у 6,2 % пацієнтів). Рецензентами оцінювалися різні аспекти діагностичного процесу: анамнез матері та лабораторні дослідження, дані клінічного огляду протягом госпіталізації, лабораторні й інструментальні обстеження дитини; повнота або правильність клінічної інформації та клінічної оцінки; урахування симптомів тривоги; правильність інтерпретації діагностичних даних щодо заключного діагнозу; правильність диференціальної діагностики; типовість клінічної картини щодо остаточного діагнозу [20, 30]. Найпоширенішою причиною діагностичних помилок згідно з даними цього дослідження був пропуск материнського анамнезу (51 %) [20]. Такі помилки можуть бути спричинені неадекватною передачею інформації між акушерськими бригадами та бригадами інтенсивної терапії новонароджених. Другою за поширеністю причиною діагностичних помилок був неадекватний клінічний огляд (27 %), або прояв гіпоскілії (дефіциту клінічних навичок). Найпоширенішими категоріями захворювань з виявленими діагностичними помилками були інфекційні захворювання та захворювання нирок. У 3 випадках (8 % виявлених діагностичних помилок) помилка потенційно могла призвести до смерті пацієнта. Ці випадки також були пов'язані з затримкою ідентифікації та лікування інфекцій у зв'язку з відсутністю доказів материнського інфекційного захворювання [20, 30].

На ефективність діагностики можуть впливати когнітивні, системні або комбіновані фактори. Когнітивні фактори, що сприяють неправильному діагнозу, включають помилки у клінічних міркуваннях і прогалини у знаннях, тоді як системні фактори включають організаційну вразливість та проблеми робочого процесу [16].

Численні дослідження зосереджені на пошуку джерел діагностичних помилок у неонатології. Насамперед вони відзначають особливості перебігу захворювань у неонатальному періоді як фактора

ризик діагностичної помилки: вікові особливості захворювань із неспецифічними проявами (особливо це стосується вроджених вад розвитку та генетичних/метаболічних захворювань); швидка зміна клінічного стану дитини в умовах критичного захворювання; необхідність стабілізації стану перед формальною діагностичною оцінкою (швидкий перехід від лікування до діагностики збільшує когнітивне навантаження) [5].

Слід відзначити також особливості неонатального діагностичного процесу: збір інформації щодо хворої новонародженої дитини вразливий до недоліків у багатьох точках (анамнез, записи спеціалістів); досягнення сучасної неонатології призвели до розвитку гіпоскілії (втрати клінічних навичок) і надмірної залежності від діагностичних тестів; широкий діапазон доступних діагностичних тестів може спричинити гіпердіагностику (медицина в стилі «дробовика») і непотрібні витрати з більшим потенціалом шкоди, ніж користі [5].

Численні джерела помилок пов'язані з робочим середовищем: багатопрофільні бригади, які займаються доглядом за хворими новонародженими, з потребою добре налагодженої комунікації; використання різноманітних пристроїв та інструментів зі складними експлуатаційними характеристиками, необхідних для догляду за новонародженими високого ризику; умови праці та втома медичних працівників тощо [5].

Сьогодні зростає усвідомлення небезпеки, яку становлять діагностичні помилки, і необхідності цілеспрямованих досліджень, присвячених цій проблемі. У короткостроковій перспективі треба зосередити зусилля на підвищенні рівня знань неонатологів, кількісній оцінці діагностичних помилок і вивченні факторів ризику, розробці стратегій запобігання потенційній довгостроковій шкоді. Початкові стратегії запобігання діагностичним помилкам можуть включати наступні заходи [5, 13, 18, 26]:

1. Поширення інформації про діагностичні помилки (усвідомлення потенційних проблем): залучення ресурсу учбових матеріалів, освітніх онлайн-заходів з використанням конкретних клінічних сценаріїв і епідеміологічних даних може допомогти зменшити когнітивні помилки.

2. Навчання (наскрізна навчальна програма для інтернів, лікарів): цілеспрямований підхід до діагностичної освіти в медичній підготовці може покращити навички діагностичного міркування; 20–50 % лікарів повідомляють, що ніколи не проходили навчання, як правильно повідомляти про діагностичні помилки, як діяти, коли на практиці стикаються з діагностичною помилкою.

3. Методи «когнітивного примусу»: діагностичний «тайм-аут» (посилене навчання когнітивним аспектам діагностики й усвідомленню потенційних упереджень може допомогти зменшити когнітивні помилки), розробка інструментів запобігання помилкам — клінічних протоколів, контрольних списків.

4. Концепція «діагностичної групи» (створення культури безпеки пацієнта у медичному закладі).

Висновки

Проведені дослідження частоти помилкових діагнозів стосувалися здебільшого відділень інтенсивної терапії новонароджених, тож інформація про неонатальний доінтенсивний етап є обмеженою. Для загальносистемної оцінки діагностичних помилок та прояснення їх причини можуть бути застосовані аналіз автопсій, метод Safer Dx Instrument.

Частота виявлення діагностичних помилок коливалася від 19,2 % під час аналізу патологоанатомічних досліджень (серед них 3,7 % таких, що завдали шкоди пацієнту) до 6,2 % під час використання методу Safer Dx Instrument (серед них 8,0 % таких, що завдали шкоди пацієнту). Імовірно, реальна оцінка ситуації може бути забезпечена поєднанням можливостей вищезначених методів.

Отже, діагностичні помилки в умовах інтенсивної терапії новонароджених потенційно можуть призвести до тяжких довгострокових наслідків, але їх значення є не до кінця оціненим і по суті не вивченим. Потрібні подальші дослідження для кращої кількісної оцінки неправильних діагнозів, пов'язаних з неонатальною інтенсивною терапією, і для визначення потенційних стратегій зменшення їх частоти або пом'якшення шкоди, пов'язаної з неправильним діагнозом, яка завдається хворим дітям та їх сім'ям. Підвищення рівня знань неонатологів щодо діагностичних проблем — реальний крок запобігання такій шкоді.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не має окремого додаткового фінансування. Робота виконана у рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії 3 та неонатології ДДМУ «Підходи до діагностики та лікування хвороб дитячого віку з позиції безпеки пацієнта».

Внесок авторів. Мавропуло Т.К. — концепція та дизайн дослідження, збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; Власов О.О. — аналіз даних, написання тексту; Верещак О.Ю. — аналіз даних, написання тексту.

Список літератури

1. Singh H., Graber M.L. Improving Diagnosis in Health Care — The Next Imperative for Patient Safety. *N. Engl. J. Med.* 2015 Dec. 24. 373(26). 2493–5. doi: 10.1056/NEJMp1512241.
2. Shafer G.J., Suresh G. Diagnostic Errors in the Neonatal Intensive Care Unit: A Case Series. *AJP Rep.* 2018. 8(4). e379–e383. doi: 10.1055/s-0038-1676619.
3. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine: Summary. In: *Improving Diagnosis in Health Care*. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2015. P. 1–18.
4. Singh H. Editorial: Helping health care organizations to define diagnostic errors as missed opportunities in diagnosis. *Jt Comm. J. Qual. Patient Saf.* 2014 Mar. 40(3). 99–101. doi: 10.1016/s1553-7250(14)40012-6.
5. Grant S., Hardeep S., Gautham S. Diagnostic errors in the neonatal intensive care unit: State of the science and new directions. *Seminars*

in *Perinatology*. 2019. Vol. 43. Issue 8. 151175. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.08.004>.

6. Bergl P.A., Nanchal R.S., Singh H. Diagnostic Error in the Critically III: Defining the Problem and Exploring Next Steps to Advance Intensive Care Unit Safety. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018 Aug. 15(8). 903-907. doi: 10.1513/AnnalsATS.201801-068PS.

7. El Meneza S. Egyptian Neonatal Safety Training Network: a dream to improve patient safety culture in Egyptian neonatal intensive care units. *East Mediterr. Health J.* 2020 Oct 13. 26(10). 1303-1311. doi: 10.26719/emhj.20.034.

8. Pinheiro M.B.G.N., Gascón T.M., Martins L.C., Fonseca F.L.A. Patient safety in Neonatal Intensive Care Units: Neonatal patient safety. *RSD [Internet]*. 2021 Jul 23. [cited 2022 Dec. 4. 10(9). e32410917044. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/17044>.

9. Diagnostic Errors Top ECRI Institute's Patient Safety Concerns for 2018: New Report Examines Root Causes for Serious Patient Safety Events. *Journal of Health Care Compliance* 20.2 (2018). 43-44.

10. Woods D., Thomas E., Holl J., Altman S., Brennan T. Adverse events and preventable adverse events in children. *Pediatrics*. 2005 Jan. 115(1). 155-60. doi: 10.1542/peds.2004-0410.

11. Singh H., Thomas E.J., Wilson L., Kelly P.A., Pietz K., El-keeb D., Singhal G. Errors of diagnosis in pediatric practice: a multisite survey. *Pediatrics*. 2010 Jul. 126(1). 70-9. doi: 10.1542/peds.2009-3218.

12. Brado L., Tippmann S., Schreiner D., Scherer J., Plaschka D., Mildnerberger E., Kiszun A. Patterns of Safety Incidents in a Neonatal Intensive Care Unit. *Front Pediatr*. 2021 Jun 10. 9. 664524. doi: 10.3389/fped.2021.664524.

13. Shafer G., Singh H., Suresh G. Diagnostic errors in the neonatal intensive care unit: State of the science and new directions. *Semin Perinatol*. 2019 Dec. 43(8). 151175. doi: 10.1053/j.semperi.2019.08.004.

14. Palmero D., Di Paolo E.R., Stadelmann C., Pannatier A., Sadehipour F., Tolsa J.F. Incident reports versus direct observation to identify medication errors and risk factors in hospitalised newborns. *Eur. J. Pediatr*. 2019. 178. 259-66. doi: 10.1007/s00431-018-3294-8.

15. Caeymaex L., Lebeaux C., Roze J.C., Danan C., Reynaud A., Jung C., et al. Study on preventing adverse events in neonates (SEPREVEN): A stepped-wedge randomised controlled trial to reduce adverse event rates in the NICU. *Medicine*. 2020. 99. e20912. doi: 10.1097/MD.00000000000020912.

16. Cifra C.L., Custer J.W., Singh H., Fackler J.C. Diagnostic Errors in Pediatric Critical Care: A Systematic Review. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2021 Aug 1. 22(8). 701-712. doi: 10.1097/PCC.0000000000002735.

17. Goldman L., Sayson R., Robbins S., Cohn L.H., Bettmann M., Weisberg M. The value of the autopsy in three medical eras. *N. Engl. J. Med.* 1983 Apr 28. 308(17). 1000-5. doi: 10.1056/NEJM198304283081704.

18. Custer J.W., Winters B.D., Goode V., Robinson K.A., Yang T., Pronovost P.J., Newman-Toker D.E. Diagnostic errors in the pediatric and neonatal ICU: a systematic review. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2015 Jan. 16(1). 29-36. doi: 10.1097/PCC.0000000000000274.

19. O'Rahelly M., McDermott M., Healy M. Autopsy and pre-mortem diagnostic discrepancy review in an Irish tertiary PICU. *Eur. J. Pediatr*. 2021 Dec. 180(12). 3519-3524. doi: 10.1007/s00431-021-04155-3.

20. Shafer G.J., Singh H., Thomas E.J., Thammasitboon S., Gautham K.S. Frequency of diagnostic errors in the neonatal intensive care unit: a retrospective cohort study. *J. Perinatol*. 2022 Oct. 42(10). 1312-1318. doi: 10.1038/s41372-022-01359-9.

21. Shojania K.G., Burton E.C., McDonald K.M., Goldman L. Changes in rates of autopsy-detected diagnostic errors over time: a systematic review. *JAMA*. 2003 Jun 4. 289(21). 2849-56. doi: 10.1001/jama.289.21.2849.

22. Ranum D. Study of Malpractice Claims Involving Children. The Doctors Company, 20 Mar. 2019. www.thedoctors.com/articles/study-of-malpractice-claims-involvingchildren/.

23. Suresh G., Horbar J.D., Plsek P., Gray J., Edwards W.H., Shiono P.H., et al. Voluntary anonymous reporting of medical errors for neonatal intensive care. *Pediatrics*. 2004. 113. 1609-18. doi: 10.1542/peds.113.6.1609.

24. France D.J., Slagle J., Schremp E., Moroz S., Hatch L.D., Grubb P., Vogus T.J., et al. Defining the Epidemiology of Safety Risks in Neonatal Intensive Care Unit Patients Requiring Surgery. *J. Patient Saf*. 2021 Dec 1. 17(8). e694-e700. doi: 10.1097/PTS.0000000000000680.

25. Liberman A.L., Newman-Toker D.E. Symptom-Disease Pair Analysis of Diagnostic Error (SPADE): a conceptual framework and methodological approach for unearthing misdiagnosis-related harms using big data. *BMJ Qual. Saf.* 2018 Jul. 27(7). 557-566. doi: 10.1136/bmjqs-2017-007032.

26. Raju T.N., Suresh G., Higgins R.D. Patient safety in the context of neonatal intensive care: research and educational opportunities. *Pediatr. Res*. 2011 Jul. 70(1). 109-15. doi: 10.1203/PDR.0b013e3182182853.

27. Murphy D.R., Meyer A.N., Sittig D.F., Meeks D.W., Thomas E.J., Singh H. Application of electronic trigger tools to identify targets for improving diagnostic safety. *BMJ Qual. Saf.* 2019 Feb. 28(2). 151-159. doi: 10.1136/bmjqs-2018-008086.

28. Белорус А.І., Оксак Г.А., Ковальова О.М. Безпека пацієнта. Глобальна триггерна методологія ідентифікації та оцінювання несприятливих подій у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених. Україна: Здоров'я нації 2017. № 1(42). 69-74.

29. Singh H., Khanna A., Spitzmueller C., Meyer A.N.D. Recommendations for using the Revised Safer Dx Instrument to help measure and improve diagnostic safety. *Diagnosis (Berl)*. 2019 Nov 26. 6(4). 315-323. doi: 10.1515/dx-2019-0012.

30. Shafer G.J., Suresh G. Frequency of diagnostic errors in the neonatal intensive care unit: a retrospective cohort study using the SAFER DX NICU instrument. <https://www.texaschildrens.org/sites/default/files/uploads/documents/symposia/140.pdf>.

Отримано/Received 06.10.2022

Рецензовано/Revised 14.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 23.10.2022 ■

Information about authors

Mavropulo Tetiana, MD, Professor, chief Department of Pediatrics 3 and Neonatology of the Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: mavropulotk@ukr.net; <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Vlasov Oleksiy, MD, general director of Regional Medical Center of Family Health of the Dnipropetrovsk Regional Council, Dnipro, Ukraine; e-mail: vlasovalexey75@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1575-9872>

Vereshchak Olena, head of the Department of Anesthesiology and Neonatal Intensive Care, Dnipro, Ukraine; e-mail: virikela@ukr.net

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

Information about funding. The research has no separate additional funding.

Authors' contribution. T.K. Mavropulo — research concept and design, collection and processing of materials, analysis of the received data, writing the text; O.O. Vlasov, O.Yu. Vereshchak — data analysis, writing the text.

T.K. Mavropulo¹, O.O. Vlasov², O.Yu. Vereshchak²

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Regional Medical Center of Family Health of the Dnipropetrovsk Regional Council, Dnipro, Ukraine

Diagnostic errors in neonatology

Abstract. Background. The incidence of diagnostic errors in neonatology and their impact on children's health remain relatively unknown. The limited available evidence, however, suggests that diagnostic errors in the neonatal unit result in significant and long-term consequences. The purpose of the study was to generalize the literature data on diagnostic errors in neonatal units in view of their prevalence, impact on health status, and contributing factors. **Materials and methods.** The search was done in the PubMed Central® database using the keywords "misdiagnosis", "diagnostic errors", "neonatal intensive care unit", "neonatal unit", "neonatology", "newborns". **Results.** Methods to identify diagnostic errors were analyzed: autopsy results, consideration of complaints and conflicts, voluntary survey of doctors and patients, symptom-disease

pair (SPADE approach), trigger methodology, Safer Dx Instrument (measurement and improvement of diagnostic safety). The incidence of detecting diagnosis errors ranged from 19.2 % when analyzing pathology studies (including 3.7 % of those that harmed a patient) to 6.2 % when using Safer Dx Instrument (including 8.0 % of those that harmed a patient). A real assessment of this situation can be provided by a combination of the above methods. **Conclusions.** Further research is needed to better quantify misdiagnosis in neonatal intensive care units and to identify potential strategies to reduce its incidence or mitigate the harm associated with misdiagnosis.

Keywords: misdiagnosis; diagnostic errors; neonatal intensive care unit; neonatal unit; neonatology; newborns



УДК 612.766.1-053.2-044.352(048)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.8.2022.1547>

Марушко Ю.В., Дмитришин О.А., Гищак Т.В., Іовіца Т.В., Бовкун О.А.

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

Особливості методики проведення, діагностична цінність та світові рекомендації з оцінки толерантності до фізичного навантаження у дітей (огляд літератури, власні дослідження)

Резюме. Оцінка толерантності до фізичного навантаження є одним із методів клінічної діагностики стану здоров'я людини, що дає можливість визначити та комплексно проаналізувати ступінь фізичної тренуваності пацієнта, його здатність переносити фізичне навантаження, адаптаційні можливості організму. Рівень толерантності до фізичного навантаження відіграє велику роль в оцінці стану здоров'я та якості життя дітей і підлітків, оскільки залежить від цілого комплексу чинників, а саме: функціональних властивостей серцево-судинної, дихальної, кістково-м'язової системи та рівня фізичної підготовки. Для оцінки толерантності до фізичного навантаження використовуються проби з дозованим фізичним навантаженням. Діагностична цінність методик оцінки толерантності до фізичного навантаження полягає у можливості постійного моніторингу частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, запису електрокардіограми, фіксації рівня насичення крові киснем, визначення пікового або максимального споживання кисню ($VO_2 \text{ max}$) прямим і непрямим методом під час виконання проби. Інтерпретація отриманих результатів створює значні можливості діагностичного пошуку для лікаря-педіатра. Мета роботи — узагальнити дані літератури щодо особливостей методик виконання проб з дозованим фізичним навантаженням, їх діагностичної цінності та світових рекомендацій для оцінки толерантності до фізичного навантаження у дітей; оцінка результатів власних досліджень.

Ключові слова: толерантність до фізичного навантаження; проби з фізичним навантаженням; проба Руф'є; велоергометрія; максимальне споживання кисню ($VO_2 \text{ max}$); міокардіальні резерви; індекс Руф'є; діти

Оцінка толерантності до фізичного навантаження — це один із методів клінічної діагностики стану здоров'я людини, що дає можливість визначити та комплексно проаналізувати ступінь фізичної тренуваності пацієнта, його здатність переносити фізичне навантаження, адаптаційні можливості дихальної (ДС) та серцево-судинної системи (ССС). Саме від функціональної здатності цих систем залежить ступінь толерантності до фізичного навантаження [39].

Рівень толерантності до фізичного навантаження відіграє велику роль в оцінці стану здоров'я та якості життя дітей та підлітків, оскільки залежить від цілого комплексу чинників, а саме: функціональних можливостей

ССС, ДС, кістково-м'язової системи та рівня фізичної підготовки. Низький рівень толерантності до фізичного навантаження у дітей та підлітків є ознакою їх фізичної детренованості та підвищує ризик несприятливого прогнозу щодо появи патологій з боку СССР у майбутньому. Чим більше навантаження та довшу його тривалість може переносити дитина чи підліток, тим менший ризик смерті від серцево-судинної патології або інших причин. Саме тому важливою є оцінка толерантності до фізичного навантаження та раннє виявлення її неадекватного рівня з метою запобігання смертельним випадкам, пов'язаним з детренованістю СССР, у відповідь на повсякденне фізичне навантаження [37].

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

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

Для кореспонденції: Марушко Юрій Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: iurii.marushko@gmail.com

For correspondence: Yurii Marushko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: iurii.marushko@gmail.com

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

Для оцінки толерантності до фізичного навантаження використовуються проби з дозованим фізичним навантаженням. Однією із найбільш широко вживаних в Україні, швидкою та доступною методикою оцінки толерантності до фізичного навантаження у дітей є проба Руф'є. Згідно з чинною «Інструкцією розподілу учнів на групи для занять на уроках фізичної культури», затвердженою Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України та Міністерства освіти і науки України № 518/674 від 20.07.2009 року, визначення функціонально-резервних можливостей ССС проводиться за пробою Руф'є. Методика проведення функціональної проби така: дитина повинна виконати 30 присідань з витягнутими вперед руками протягом 45 с. Після 3–5 хв відпочинку у положенні сидючи в обстежуваного підраховують пульс кожні 15 с, доки не буде отримано 2–3 однакові цифри (ЧСС1). Отримані дані записують до протоколу, і пропонується виконати ще раз 30 присідань. Після закінчення вправи дитина сідає і проводиться підрахунок пульсу за перші 15 с першої хвилини відновлення (ЧСС2) та за останні 15 с першої хвилини відновлення (ЧСС3). Далі обчислюють індекс Руф'є (ІР) за такою формулою: $IP = (4 \times (ЧСС1 + ЧСС2 + ЧСС3) - 200) / 10$. Рівні функціонального резерву серця визначаються з урахуванням п'яти градацій: менше ніж 3 — високий рівень; 4–6 — вище від середнього (добрий); 7–9 — середній; 10–14 — нижче від середнього (задовільний); більше ніж 15 — низький [27, 29]. Також для більш детальної оцінки толерантності до фізичного навантаження доцільно брати до уваги вік дитини (табл. 1) [44].

Проба Руф'є — це скринінговий метод діагностики порушень функціональних властивостей ССС, що дає можливість виявлення відповідних груп ризику і подальшого дообстеження за допомогою проб з дозованим фізичним навантаженням. Значення тестів з фізичним навантаженням полягає у тому, що під час їх проведення необхідне систематичне і лінійне збільшення інтенсивності вправ до моменту, поки людина не в змозі підтримувати або терпіти робоче навантаження. Це дає можливість оцінити зв'язок між зовнішнім (легеневим) і внутрішнім (клітинним) диханням в умовах підвищеного метаболічного попиту. Під час тесту фіксуються певні зміни ССС, ДС, метаболічні показники, за допомогою яких оцінюється здатність ССС доставляти збагачену киснем кров до скелетних м'язів і здатність м'язів використовувати кисень [6].

Мета роботи — узагальнити дані літератури щодо особливостей методик виконання проб з дозованим

фізичним навантаженням, їх діагностичної цінності та світових рекомендацій для оцінки толерантності до фізичного навантаження у дітей; оцінка результатів власних досліджень.

Стандартизована методика виконання серцево-легеневої проби з фізичним навантаженням у дітей описана в науковій заяві Ради серцево-судинних захворювань молоді, Комітету з атеросклерозу, гіпертонії та ожиріння в молодих людей Американської асоціації серця (АНА) під назвою «Клінічне стрес-тестування в педіатричній віковій групі» (Clinical Stress Testing in the Pediatric Age Group) у 2006 році. Згідно з даною настановою виконання проб з дозованим фізичним навантаженням у дитячій віковій групі має на меті оцінити продуктивність фізичних вправ і механізмів, які обмежують фізичні можливості окремої дитини або підлітка [30].

Загальні показання до стрес-тестування містять оцінку певних ознак або симптомів, які виникають при виконанні фізичного навантаження; виявлення аномальних реакцій на вправи у дітей із захворюваннями ССС, ДС. До таких реакцій відносять виникнення під час фізичного навантаження ішемії міокарда, порушень серцевого ритму, нападу бронхіальної астми, появу патологічних змін артеріального тиску (АТ) тощо [24]. Під час проби проводять оцінку функціональної ємності ССС та ДС, визначають ефективність певних медикаментозних або хірургічних методів лікування, перевіряють функціональні можливості для навчання, занять фізичною культурою, спортом та професійної діяльності, а також встановлюють вихідні параметри організму дитини для розробки комплексу реабілітаційних і спортивних заходів [2, 30].

Абсолютними протипоказаннями до проведення проб з фізичним навантаженням є серцева недостатність IIб і III ступеня, обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (гіпертрофічна кардіоміопатія, стеноз аорти), активні запальні процеси в серці (кардит, перикардит). Відносні протипоказання: миготіння і тріпотіння передсердь, напади пароксизмальної шлуночкової тахікардії і фібриляції шлуночків в анамнезі із синкопе або без них, повна атріовентрикулярна блокада, аневризма, артеріальна гіпертензія, при якій показники перевищують такі значення: тиск більше ніж 180/100 мм рт.ст. (для дітей старше ніж 11 років), більше ніж 160/80 мм рт.ст. (для дітей молодше ніж 11 років), лихоманка та реконвалесценція протягом 1 місяця після гострих і загострення хронічних інфекційних захворювань [26].

Таблиця 1. Нормативні показники ІР залежно від віку

Оцінка толерантності	15 років і старше	13–14 років	11–12 років	9–10 років	7–8 років
Погана	15	16,5	18	19,5	21
Слабка	11–15	12,5–16,5	14–18	15,5–19,5	17–21
Нормальна	6–10	7,5–11,5	9–13	10,5–14,5	12–16
Добра	0,5–5	2–6,5	3,5–8	5–9,5	6,5–11
Відмінна	0	1,5	3	4,5	6

Лабораторія, у якій проводяться тести з фізичним навантаженням, повинна бути достатньо великою для розміщення бігової доріжки та/або велоергометра, ЕКГ-апарата, з місцем для огляду пацієнтів та наявністю простору навколо велоергометра для екстреного обладнання, якщо таке знадобиться. Також бажано мати місце у задній частині кімнати, щоб батьки могли бути присутніми під час тестування. Мікроклімат лабораторії повинен відповідати таким показникам: температура повітря 20–24 °C і відносна вологість 50–60 %. Освітлення у всій лабораторії повинно бути достатнім, щоб забезпечити повний огляд пацієнта та обладнання [5].

Параметри бігової доріжки або велоергометра повинні відповідати віку дитини. Наприклад, велоергометр має бути оснащений сидінням з можливістю регулювання його висоти, щоб дитина могла дістати до педалей і мати кут згинання в колінному суглобі 10–15° при розігнутій нозі. Також лабораторія повинна бути оснащена точкою подачі кисню та реанімаційними засобами. До проведення проби з дозованим фізичним навантаженням допускається лікар та асистент, які мають навички надання невідкладної допомоги дітям, проведення серцево-легеневої реанімації у дітей [12].

Перед проведенням проби лікар повинен ознайомитися з історією хвороби пацієнта. Крім цього, перед процедурою тестування пацієнт отримує низку вказівок щодо підготовки до проби. Дитина не повинна бути голодна або їсти важку їжу за 2–3 години до тесту. Також пацієнтам не рекомендується вживати кофеїн у день тесту, у тому числі газовану воду з кофеїном. Одяг дитини повинен бути зручним та спортивним. Безпосередньо перед виконанням проби необхідно ще раз пояснити техніку проведення тесту і запевнити дитину, що це не боляче. Потім дитині та батькам слід дати можливість отримати відповіді на всі запитання, що можуть їх цікавити. Також до проведення проби батьки повинні підписати інформовану згоду на проведення тестування. Обговорення того, як і чому тест може

бути припинений, у тому числі за бажанням пацієнта, також має відбуватися перед тестом. Необхідно поважати право пацієнта припинити тестування за власним бажанням [30].

Під час підготовки до тесту пацієнту встановлюється десять електродів, щоб можна було безперервно відстежувати електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях під час виконання фізичного навантаження. Розміщення електродів має бути в модифікованій версії Mason-Likar. Також на цьому етапі фіксується манжета для вимірювання АТ на руці та датчик пульсоксиметра. Перед виконанням фізичних вправ хворому слід дати можливість ознайомитися з диханням через маску газоаналізатора видихуваної суміші. На початку фізичних вправ пацієнтам слід надати час для розминки, що складається з низького робочого навантаження [30].

Моторизована бігова доріжка є одним із варіантів обладнання для оцінки толерантності до фізичного навантаження. Збільшення навантаження під час виконання тесту відбувається шляхом збільшення швидкості та/або рівня (підйому) стрічки на біговій доріжці. Перевагою тестування на біговій доріжці є те, що більшість людей знайомі з ходьбою або бігом, зокрема діти віком до 3 років. Утім, за інформацією Американської асоціації спортивної медицини (American college of sports medicine), існує і суттєва низка недоліків використання бігової доріжки порівняно з велоергометром (табл. 2) [2].

Аналіз огляду літератури щодо порівняння результатів максимального споживання кисню ($VO_2 \max$), зареєстрованих при проведенні тестування за допомогою бігової доріжки і велоергометра, показав, що обидва види тренажерів є однаково ефективними в оцінці проб з фізичним навантаженням [32].

Таким чином, вибір певного обладнання залежить від можливості лабораторії або індивідуальних вподобань, оскільки обидва методи забезпечують отримання надійних фізіологічних вимірювань та мають однакову

Таблиця 2. Порівняння бігової доріжки та велоергометра при їх використанні для оцінки толерантності до фізичного навантаження

Показник	Бігова доріжка	Велоергометр
Витрати	Більш дороге обладнання	Менш дороге обладнання
Шум	Більш шумна	Менш шумний
Безпека тестування	Більш небезпечна	Менш небезпечний
Можливість корекції ступеня навантаження	Легко коригувати швидкість та рівень підйому бігової доріжки	Легко коригувати важкість прокручування педалей
Визначення ефективності роботи	Важче кількісно оцінити рівень роботи через вплив на цей параметр розміру тіла, маси, ходи, довжини кроку	Велоергометри з електричними гальмами дають можливість точно виміряти виконану роботу
Особливості вимірювання показників	Складніше проводити реєстрацію ЕКГ та вимірювати АТ через артефакти руху	Легше проводити реєстрацію ЕКГ та вимірювати АТ, вплив артефактів руху менш виражений
Простір	Потребує багато простору	Не потребує багато простору
Інше	Легше проводити калібровку порівняно з велоергометром	Діти молодшого віку можуть або взагалі не вміти крутити педалі велоергометра, або не можуть утримати ритм вправи

діагностичну цінність для визначення толерантності до фізичного навантаження [30].

Під час проведення проби з фізичним навантаженням проводиться постійний запис ЕКГ. Перед тестом слід записати ЕКГ у стані спокою. Обладнання для реєстрації ЕКГ, що використовується для тестування з фізичним навантаженням, повинно мати дисплей для відображення даних у реальному часі та «записувач» з можливістю наступного перегляду та друку [30].

Під час реєстрації ЕКГ також проводиться постійний моніторинг частоти серцевих скорочень (ЧСС). Важливо зафіксувати ЧСС до початку фізичного навантаження, її приріст під час виконання проби, значення максимально досягнутих показників та відповідні зміни в період відпочинку [30].

Під час виконання проби важливо проводити моніторинг АТ. Зазвичай рекомендується вимірювати АТ у спокої перед початком тесту, під час тесту для оцінки підйому АТ або для виявлення загрозливої гіпотензії та в період відпочинку. У більшості випадків вимірювань кожні 3 хвилини під час тренування та відновлення достатньо. Для проведення точних і надійних вимірювань АТ рекомендовано використовувати механічні тонометри, при цьому розмір манжети повинен відповідати розміру руки пацієнта. Використання занадто малої манжети призведе до переоцінки АТ та фіксації хибно високих показників [10].

Рекомендовано проведення пульсоксиметрії під час виконання фізичних вправ. Рівень насичення гемоглобіну киснем вимірюють за допомогою пульсоксиметра. Найбільш часто використовуються типи пульсоксиметрів, що вимірюють сатурацію на кінчику пальця або мочці вуха. Забезпечення належного контакту поверхні шкіри та її перфузії поліпшать надійність результатів пульсоксиметрії. Саме тому важливо вказати пацієнту не охоплювати занадто міцно опорні поперечини бігової доріжки або керма велоергометра [14].

Максимальне споживання кисню ($\text{VO}_2 \text{ max}$), досягнуте під час градуального максимального фізичного навантаження, рекомендується Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) як золотий стандарт оцінки толерантності до фізичного навантаження ще з 1968 р. [38].

$\text{VO}_2 \text{ max}$ вимірюється в мл/хв або мл/кг/хв і є загальноживим індексом аеробної та серцево-судинної підготовки як у здорових, так і у хворих дітей [28]. Цей показник означає максимальну кількість кисню, що поглинається та використовується організмом під час інтенсивних фізичних навантажень із залученням значної частини м'язів, при яких подальше збільшення швидкості роботи не призводить до додаткового підвищення VO_2 (тобто плато) [17]. Залежно від технічних особливостей вимірювання показника максимального споживання кисню розрізняють прямий і непрямий $\text{VO}_2 \text{ max}$, тобто $\text{VO}_2 \text{ max}$, виміряний прямим і непрямим методом відповідно. Показник $\text{VO}_2 \text{ max}$, отриманий за допомогою непрямого методу, — це прогнозований $\text{VO}_2 \text{ max}$ ($\text{VO}_2 \text{ max predicted}$), що розраховується за математичними формулами залежно від протоколу виконання фізичного навантаження [19].

Прямий метод (лабораторний) — це вимірювання показника $\text{VO}_2 \text{ max}$ у видихуваній суміші газів за допомогою автоматизованих медичних тест-систем газового аналізу (MGA) або метаболічних вимірювальних візків (MMC) [16]. Це обладнання визначає об'єм видихуваного повітря та рівень часткових концентрацій кисню (FeO_2) і вуглекислого газу (FeCO_2) у повітрі, що видихається. На основі цих трьох результатів вимірюються такі параметри: хвилинна вентиляція (VE), дихальний об'єм (VT), рівень поглинання кисню (VO_2) і вуглекислого газу (VCO_2), вентиляційний еквівалент для кисню (VE/VO_2) і вуглекислого газу (VE/VCO_2), парціальний тиск кисню (PetO_2) і вуглекислого газу (PetCO_2) у кінці вдиху, коефіцієнт дихального обміну, $\text{VO}_2 \text{ max}$ і VO_2 на анаеробному порозі. Пряме вимірювання $\text{VO}_2 \text{ max}$ є добре обґрунтованим і надійним [11].

При використанні газоаналізаторної тест-системи необхідно подбати про правильний збір видихуваного повітря та запобігання його витоків в обстежуваних дітей. Для старших дітей рекомендовано використовувати мундштук та затискач для носа. Для дітей молодшого віку — щільно прилягаючі маски з гелем-герметиком [30].

Додатково під час виконання проби з фізичним навантаженням може використовуватися обладнання для проведення ехокардіографії, спірометрії, візуалізації міокардіального кровотоку [30].

Проведення тестування з фізичним навантаженням відбувається згідно з протоколами виконання проб. Протокол являє собою опис стандарту виконання тесту таким чином, щоб пацієнт досягнув межі толерантності до фізичного навантаження за 10 ± 2 хвилини. Найбільш широко використовувані протоколи поділяються на такі категорії: 1) багатоступеневе поступове виконання вправ (збільшення фізичного навантаження кожні 2 або 3 хвилини з псевдостационарним станом на кожному етапі); 2) прогресивно поступове (щохвилинне) або постійно зростаюче фізичне навантаження (пандус); 3) постійний темп фізичних вправ (5–10 хвилин). Перед виконанням протоколу обов'язково є розминка (3 хвилини), після — реєстрація періоду відновлення (від 5 до 10 хвилин). Можливі варіанти велоергометричних протоколів з визначенням $\text{VO}_2 \text{ max}$ прямим методом наведені в табл. 3 [30].

Під час виконання тесту бажано досягнути максимальних показників фізичних можливостей дитини і бути обережним, щоб не закінчити тест занадто швидко. Існує три загальні показання для припинення тесту з фізичним навантаженням: 1) коли результати діагностики встановлені та подальше тестування не надасть додаткової інформації; 2) при виході з ладу контрольного обладнання; 3) коли знаки або симптоми вказують на те, що подальше тестування може поставити під загрозу самопочуття пацієнта. Слід спробувати швидко ідентифікувати джерело симптомів пацієнта до припинення проби, щоб тест не було припинено передчасно. Наприклад, запаморочення під час фізичного навантаження може свідчити про зниження серцевого викиду, але якщо АТ і ЧСС пацієнта збільшуються, зберігається нормальний серцевий ритм, рівень сатурації, то, ймо-

вірно, причина запаморочення не зниження серцевого викиду, а інша [30].

Завжди слід миттєво припиняти проведення проби при таких ознаках: зниження ЧСС при збільшенні навантаження, пов'язане із сильною втомою, запамороченням (ознака недостатнього серцевого викиду); прогресуюче падіння систолічного АТ на фоні підвищення робочого навантаження; тяжка гіпертензія, систолічний АТ більше ніж 190–220 мм рт.ст., діастолічний АТ більше ніж 95–125 мм рт.ст.; біль у ділянці серця; нестерпні з точки зору пацієнта задишка і тахікардія; прогресуюче падіння сатурації до 90 % і нижче; наявність плоскої або похилої депресії сегмента ST ≥ 3 мм; збільшення шлуночкової ектопії на фоні збільшення навантаження [30].

Під час виконання проб з фізичним навантаженням можливе виникнення різних ускладнень, зокрема серцевих (брадіаритмії, тахіаритмії, гострий коронарний синдром, артеріальна гіпотензія, синкопе та шок), несерцевих (травма опорно-рухового апарату та м'яких тканин) та інших (сильне відчуття втоми і нездужання, запаморочення) [13].

Стандартизована методика оцінки толерантності до фізичного навантаження дає можливість отримати найточніші результати тестування та має найбільшу діагностичну цінність. Попри це серцево-легеневе тестування з фізичним навантаженням і визначенням $VO_2 \max$ прямим методом має декілька недоліків, зокрема складне дороге обладнання, наявність спеціально облаштованої лабораторії, високі експлуатаційні витрати, у тому числі для газоаналізаторного обладнання, що потребує ретельного обслуговування та калібрування [19].

У науковій заяві Американської асоціації серця (АНА) під назвою «Кардіореспіраторний фітнес у молоді: важливий маркер здоров'я» (Cardiorespiratory Fitness in Youth: An Important Marker of Health), що опублікована в 2020 році, вказується на можливість та доцільність застосування тестів без аналізу видихуваної суміші газів [34]. Це групи тестів, під час яких визначається так званий прогнозований $VO_2 \max$ ($VO_2 \max \text{ predicted}$) з використанням непрямого методу, тобто за допомогою математичної формули залежно від протоколу виконання тесту з урахуванням ЧСС, пройденої відстані, кількості присідань, найвищої потужності, досягнутої під час випробування, об'єму виконаної роботи, маси тіла тощо [19].

Моніторинг роботи ССС під час виконання цих тестів можна проводити за допомогою портативних пульсоксиметрів, які забезпечують постійне вимірювання ЧСС та сатурації. За відсутності портативного обладнання моніторинг проводиться до, під час і після проби [30].

Такі тести є альтернативою для оцінки функціональної здатності ССС і мають такі переваги, як низькі експлуатаційні витрати, простота застосування та доступ до тестових місць. З іншого боку, існує ймовірність, що оцінка $VO_2 \max$ з використанням непрямих методів його визначення може мати похибки вимірювань і меншу діагностичну цінність [8].

За даними огляду літератури та наукових робіт, у яких проводився аналіз результатів $VO_2 \max$, отриманих прямим і непрямим методом обрахунку, було встановлено, що в одному із досліджень було визначено сильний кореляційний зв'язок між $VO_2 \max$, що був виміряний прямим методом під час велоергометрії, і прогнозованим $VO_2 \max$, що був отриманий непрямим методом, у спортсменів, які виконували 20-метровий човниковий біг ($r = 0,78$) [36]. Схожі дані наводяться і в дослідженні бразильських учених, які не виявили істотних відмінностей $VO_2 \max$ у випадку прямого і непрямого вимірювання [21].

Таким чином, можна стверджувати, що тести непрямого вимірювання $VO_2 \max$ демонструють сильну кореляцію з тестами прямого вимірювання, що свідчить про рівнозначність обох методів для оцінки толерантності до фізичного навантаження [36].

Існує більше ніж 20 видів тестів без аналізу видихуваної суміші газів з непрямим визначенням $VO_2 \max$, які поділяються на дві основні групи: польові тести (Field-Based Tests) та офісні тести (Office-Based Tests) [34].

До різновидів польових тестів належать: човниковий біг на 20 метрів та тест «12-хвилинний біг». Методика виконання човникового бігу на 20 метрів така: пацієнт біжить між 2 лініями на відстані 20 метрів одна від одної зі стартовою швидкістю 8,5 км/год для дівчаток і 10 км/год для хлопчиків та слідує за звуковими сигналами. Коли дитина чує короткий звук, вона повинна бути на одній із цих двох ліній, а коли чує довгий звук — збільшити швидкість приблизно на 0,5 км/год за 1 хв. Дитина продовжує бігати доти, доки може підтримувати ритм бігу. Прогнозований $VO_2 \max$ обраховується за формулою: $VO_2 \max \text{ predicted}$ (мл/кг/хв) = $31,025 + 3,248 \times V$ (км/год) $- 3,248 \times \text{вік}$ (у роках) +

Таблиця 3. Типи велоергометричних протоколів з визначенням $VO_2 \max$ прямим методом

Назва	Опис
Протокол Джеймса (James Protocol)	Передбачає виконання фізичного навантаження з розрахунку 1 Вт/кг в 3 етапи по 3 хвилини. Після завершення цих 3 етапів навантаження збільшується на 18 або 36 Вт/хв, поки не буде досягнуте максимальне добровільне зусилля. Критерії визначення цього моменту — дихальний обмінний коефіцієнт (VCO_2/VO_2) становить більше ніж 1,1; ЧСС наближається до 200 ударів на хвилину [43]
Протокол Макмастера (McMaster Protocol)	Виконання подібне до протоколу Джеймса. Відмінність полягає в тому, що при протоколі Макмастера фізичне навантаження виконується в 3 етапи по 2 хвилини [4]
Протокол сили (Strong Protocol)	Передбачає виконання фізичного навантаження з розрахунку 1 Вт/кг в 4 етапи по 3 хвилини. При досягненні ЧСС 170 ударів на хвилину виконання тесту припиняється [1]

+ 0,1536 × (вік × V), де V — це швидкість. При виконанні тесту «12-хвилинний біг» обстежувана дитина отримує вказівку бігати або швидко ходити, коли це необхідно для запобігання надмірному виснаженню, протягом 12 хвилин. Після виконання тесту вимірюється пройдена відстань в милях. Прогнозований $\text{VO}_2 \text{ max}$ обчислюється за формулою: $\text{VO}_2 \text{ max predicted} = 35,97 \times \text{дистанція (мили)} - 11,29$ [8, 34].

Офісні тести містять різні варіації виконання проб і поділяються на дві підгрупи: без використання тренажерів (так звані альтернативні проби) та з використанням. До першої підгрупи належить тест «6-хвилинна ходьба», при виконанні якого пацієнта заохочують спробувати пройти якомога більшу дистанцію за 6 хвилин. Прогнозований $\text{VO}_2 \text{ max}$ обчислюється за формулою: $\text{VO}_2 \text{ max predicted (мл/кг/хв)} = 553,289 + (-2,11 \times \text{вік (у роках)}) + (45,323 \times \text{стать (хлопчики = 1, дівчатка = 0)})$. Також до цієї групи належить степ-тест (Queen's college step test, QST), при якому дитина виконує степінг (піднімається та опускається зі степ-дошки) протягом 3 хвилин зі швидкістю 24 кроки на хвилину для хлопчиків і 22 кроки на хвилину для дівчаток. Після завершення виконання тесту вимірюється ЧСС на сонних артеріях за перші 15 секунд відновного періоду. 15-секундну ЧСС конвертують в ЧСС за хвилину і для прогнозування $\text{VO}_2 \text{ max}$ використовують таке рівняння: для хлопчиків $\text{VO}_2 \text{ max predicted (мл/кг/хв)} = 111,33 - (0,42 \times \text{ЧСС (уд/хв)})$, для дівчаток $\text{VO}_2 \text{ max predicted (мл/кг/хв)} = 65,81 - (0,1847 \times \text{ЧСС (уд/хв)})$ [8, 34].

За рекомендаціями МОЗ України, проба Руф'є є скринінговим методом визначення толерантності до фізичного навантаження та виявлення порушень функціональних властивостей ССС. Однак недоліком проведення проби Руф'є є неможливість обчислити показник $\text{VO}_2 \text{ max}$. Подібною за технікою виконання до проби Руф'є є QST. Існує дослідження, що встановлює сильний кореляційний зв'язок між ЧСС та показником $\text{VO}_2 \text{ max}$ у молодих людей під час виконання степ-тесту незалежно від частоти кроку ($r = 0,8$, $p < 0,01$) [15]. Це дає можливість припустити наявність кореляційного зв'язку між IP та прогнозованим $\text{VO}_2 \text{ max}$, що створює перспективу подальших досліджень щодо створення діагностичної цінності проби Руф'є.

Друга підгрупа офісних тестів містить проби з використанням велоергометра (протокол Астранда — Римінга (Astrand-Ryhming Protocol), максимальний велосипедний тест Storer (Storer Maximal Bicycle Test), тест субмаксимального циклу YMCA (The YMCA Sub-maximal Bicycle Test), Milfit-тест (Military Fitness Test), PWC 170 (Physical working capacity 170)) або бігової доріжки (одноступінчастий тест ходьби на біговій доріжці (Single-Stage Sub-maximal Treadmill Walking Test or Ebbeling Test)) та обчислення прогнозованого $\text{VO}_2 \text{ max}$ непрямим методом, тобто за математичною формулою [34].

Наприклад, при виконанні велоергометрії за протоколом PWC 170 дитина крутить педалі велоергометра зі швидкістю 60–70 обертів на хвилину з початковим робочим навантаженням 1 Вт/кг. Далі навантаження

збільшується на 20–25 Вт кожні 3 хвилини до моменту досягнення ЧСС 170 ударів на хвилину. На цьому моменті проба зупиняється і фіксується найвища потужність, досягнута під час тесту. Тривалість виконання проби не більше ніж 10 хв. Прогнозований $\text{VO}_2 \text{ max}$ вираховується за таким рівнянням: $\text{VO}_2 \text{ max predicted} = 3,5 + 12 \times P \text{ max}/m$, де $P \text{ max}$ — це найвища потужність, досягнута під час випробування (Вт), m — маса тіла обстежуваного (кг). Після цього 10 хв триває фаза відпочинку, під час якої продовжує реєструватися ЧСС, АТ, ЕКГ, сатурація [8, 34].

Варто додати, що також існує низка математичних формул, які дозволяють обрахувати прогнозований $\text{VO}_2 \text{ max}$ без результатів фізичного навантаження, які можуть враховувати різні показники: масу, зріст, індекс маси тіла (ІМТ), стать та вік. Наприклад, для хлопчиків $\text{VO}_2 \text{ max predicted} = 60 - 0,55 \times \text{вік (у роках)}$, для дівчаток $\text{VO}_2 \text{ max predicted} = 48 - 0,37 \times \text{вік (у роках)}$. Проте з огляду літератури відомо, що вірогідність цих показників є дискусійною і в переважній більшості кореляції між отриманими результатами та $\text{VO}_2 \text{ max}$, отриманим прямим методом, не відмічається [35].

Діагностична цінність описаних методик оцінки толерантності до фізичного навантаження полягає у можливості постійного моніторингу ЧСС, АТ, запису ЕКГ, фіксації рівня насичення крові киснем, визначення пікового або максимального $\text{VO}_2 \text{ max}$ прямим і непрямим методом. Інтерпретація отриманих результатів створює значні можливості діагностичного пошуку для лікаря-педіатра [30].

Наприклад, при аналізі ЧСС важливо оцінити її приріст, який у нормі відбувається поступово зі зростанням потужності навантаження і відновлюється до початкових значень на 3–5-й хвилині після його припинення. Раннє досягнення ЧСС 150–170 уд/хв є однією з ознак порушення толерантності до фізичного навантаження. Надмірно виражена тахікардія може означати тяжке органічне ураження серця (дилатаційна кардіоміопатія, постміокардитичний кардіосклероз), а надмірно низька ЧСС може бути пов'язана із синдромом слабкості синусового вузла, вживанням бета-блокаторів, високим рівнем фізичної тренуваності [26].

АТ є важливою змінною для оцінки реакції на фізичні вправи. Рівень АТ пов'язаний як з серцевим викидом, так і з периферичним судинним опором. У нормі при фізичному навантаженні відбувається збільшення серцевого викиду, що призводить до підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) на кожному прогресивному етапі тесту. Розширення судин, що спостерігається при фізичних навантаженнях, зазвичай приводить до збереження діастолічного артеріального тиску (ДАТ) без змін. У нормі АТ повинен наблизитися до початкових цифр протягом 6–8 хв фази відпочинку [31]. Відсутність відповідного підвищення САТ при фізичному навантаженні може вказувати на серцеву дисфункцію. Падіння САТ може бути пов'язане з серцевою недостатністю або обструкцією лівих відділів серця (аортальний стеноз) [20].

Залежно від реакції АТ на фізичне навантаження виділяють такі типи реакції:

1. Нормотонічна — характеризується поступовим збільшенням АТ у відповідь на фізичне навантаження і поступовим поверненням до вихідних значень на 3–5-й хвилині відпочинку. Звичайний приріст САТ становить 70–75 мм рт.ст., ДАТ знижується або не змінюється.

2. Гіпотонічна — характеризується зниженням ДАТ більше ніж на 30 мм рт.ст., приріст САТ становить менше ніж 60 мм рт.ст.

3. Гіпертонічна — характеризується ізольованим підвищенням САТ більше ніж 160–180 мм рт.ст. або підвищенням і САТ, і ДАТ більше ніж 160–180/80–100 мм рт.ст.

4. Дистонічна — характеризується великою різницею між САТ і ДАТ (пульсовий тиск), приріст САТ до 220–230 мм рт.ст. і значне зниження ДАТ менше ніж 40 мм рт.ст. [26].

Отримавши результати ЧСС і АТ до фізичного навантаження ($ЧСС_0$, $АТ_0$) та максимальні ЧСС і АТ, досягнуті під час виконання проби ($ЧСС_{\text{макс.}}$, $АТ_{\text{макс.}}$), можна обчислити показники резервних можливостей міокарда та оцінити раціональність їх використання [23], а саме:

1. Подвійний добуток ($ПД = САТ \times ЧСС / 100$), приріст якого характеризує міокардіальні резерви.

2. Хронотропний резерв ($ХР = ЧСС_{\text{макс.}} - ЧСС_0$) та індекс хронотропного резерву ($ІХР = (ЧСС_{\text{макс.}} - ЧСС_0) / ЧСС_0$) — описують серцевий компонент функціональних резервів.

3. Інотропний резерв ($ІР = САТ_{\text{макс.}} - САТ_0$) та індекс інотропного резерву ($ІІР = (САТ_{\text{макс.}} - САТ_0) / САТ_0$) — описують судинний компонент функціональних резервів.

4. Серцевий навантажувальний індекс ($СНІ = ПД / W$, де W — це максимальна потужність фізичного навантаження, що виконане пацієнтом, у Вт) — характеризує гемодинамічне забезпечення фізичного навантаження.

5. Індекс енергетичних витрат ($ІЕВ = ПД \times 100 / A$, де A — це об'єм виконаної роботи, у кГм), коефіцієнт витрачання резервів міокарда ($КВРМ = \text{приріст } ПД \times 100 / A$), індекс ефективності роботи серця ($ІЕРС$) — характеризують раціональність використання резервів скоротливої роботи серця [22, 25].

Запис ЕКГ під час проведення проб з фізичним навантаженням має на меті провести точну оцінку ЧСС на висоті фізичного навантаження, діагностику та оцінку аритмії, оцінку аномалій провідності, зміни інтервалу QT, сегмента ST і зубця T, що відповідають критеріям ішемії міокарда [30].

Оцінка сатурації киснем крові проводиться з метою визначення наявності гіпоксемії. Наприклад, у нормі показник сатурації при фізичному навантаженні тримається на рівні більше ніж 90 %. Менший показник вважається патологічною реакцією на виконання проби, що спостерігається при захворюваннях ССС, ДС і є показанням до миттєвого припинення тестування [30].

Як уже зазначалося, $VO_2 \text{ max}$ є стандартом оцінки толерантності до фізичного навантаження; це опти-

мальний маркер здоров'я ССС та загальної фізичної форми людини, що означає максимальний об'єм кисню, який споживається й транспортується до працюючих скелетних м'язів під час інтенсивних вправ [3].

Фізіологія отримання показника $VO_2 \text{ max}$ складається з двох основних елементів — центрального та периферичного і виглядає так. Центральний компонент містить серцевий викид (СВ), який, у свою чергу, складається з добутку ЧСС і ударного об'єму (УО) — це кількість крові, яку накачує серце за один удар. Зі збільшенням інтенсивності вправ лінійно зростає і ЧСС, доки не буде досягнуто максимальної ЧСС, і УО. У відповідь на раптове фізичне навантаження СВ досягає плато у нетренованих осіб на рівні приблизно 40 % від $VO_2 \text{ max}$ [33]. Це плато виникає, коли ЧСС настільки висока, що шлуночки не мають достатньо часу, щоб максимально наповнитися кров'ю до наступного скорочення. Як наслідок, зафіксований результат $VO_2 \text{ max}$ не є коректним. Саме тому при проведенні проби необхідно акцентувати увагу на поступовому збільшенні фізичного навантаження з метою резервування часу, необхідного для адаптації СВ і отримання вірогідного $VO_2 \text{ max}$ [40].

Робота периферійного компонента $VO_2 \text{ max}$ залежить від таких факторів: тонус і щільність капілярів і мітохондрій, швидкість окисного фосфорилування, концентрація гемоглобіну. Порушена робота цих факторів, обумовлена генетично або наявністю низької фізичної підготовки чи анемії, погіршує транспорт кисню до периферичних тканин, які виконують роботу, і, відповідно, результат $VO_2 \text{ max}$ буде заниженим [42].

Інтерпретація цього показника є складним питанням, особливо у дітей, оскільки результат $VO_2 \text{ max}$ залежить від низки фізіологічних обмежувальних факторів. Наприклад, певні індивідуальні похибки, що можуть становити до 50 % отриманого $VO_2 \text{ max}$ у нетренованих популяціях, незважаючи на фізичну підготовку обстежуваної дитини, можуть пояснюватися генетично успадкованими особливостями [7]. Хлопчики демонструють відносно вищий рівень аеробної підготовленості через нижчий рівень жирової тканини в організмі, більші розміри серця та вищий рівень гемоглобіну для транспортування кисню в крові. Також середньостатистичні показники залежать від властивостей популяції, тобто народу, країни чи регіону [9].

Описані фактори, а також відхилення роботи центрального та периферичного компонентів ускладнюють можливість створення стандартизованих показників для оцінки $VO_2 \text{ max}$. Проте при огляді літератури нами було встановлено, що найбільш поширеним та цитованим варіантом аналізу $VO_2 \text{ max}$ у дітей є класифікація, що наведена в табл. 4 [18].

Діагностична цінність показника максимального споживання кисню також полягає в тому, що за його допомогою можна оцінити вплив різних захворювань на рівень толерантності до фізичного навантаження [41].

Нами було досліджено вплив перенесеного гострого епізоду COVID-19 на толерантність до фізичного навантаження у дітей та підлітків. Для цього була використана методика виконання офісного тесту з ви-

Таблиця 4. Нормативні показники $VO_{2\max}$ (мл/кг/хв) у дітей 13–19 років залежно від статі

Оцінка	Хлопчики	Дівчатка
Низький $\text{VO}_2 \text{ max}$	< 35,0	< 25,0
Нижче середнього	35,0–38,3	25,0–30,9
Середній	38,4–45,1	31,0–34,9
Добрий	45,2–50,9	35,0–38,9
Відмінний	51,0–55,9	39,0–41,9
Найкращий	> 55,9	> 41,9

користанням велоергометра за протоколом PWC 170 і оцінка показника максимального споживання кисню ($\text{VO}_2 \text{ max}$), виміряного непрямим методом. У дослідженні взяли участь 27 дітей віком від 9 до 18 років, серед яких було виділено дві обстежувані групи. Перша група — 15 дітей, які перехворіли на COVID-19, друга група — 12 дітей, які на COVID-19 не хворіли. Порівняння $\text{VO}_2 \text{ max}$ у дітей обох груп показало, що у першій групі ($n = 15$) показник $\text{VO}_2 \text{ max}$ становив у середньому $29,87 \pm 7,4$ мл/хв/кг, $p < 0,001$, а у другій групі ($n = 12$) — $37,54 \pm 6,4$ мл/хв/кг, $p < 0,001$. Таким чином, середнє $\text{VO}_2 \text{ max}$ у дітей першої групи нижче порівняно із середнім значенням $\text{VO}_2 \text{ max}$ у другій групі, що свідчить про зниження толерантності до фізичного навантаження у дітей, які перенесли COVID-19.

Об'єм отриманих результатів під час виконання проб з фізичним навантаженням залежить від можливостей лабораторій, що проводять такі проби, та їх оснащення. Очевидно, що найбільшу діагностичну цінність має серцево-легеневе тестування з фізичним навантаженням, при якому $\dot{V}O_2 \max$ визначається прямим методом. Проте і виконання офісних тестів на тренажерах (велоергометрах, бігових доріжках) без газоаналізаторного обладнання, але із записом ЧСС, АТ, ЕКГ, сатурації дає можливість вивчати ті ж показники. Єдина відмінність — це визначення $\dot{V}O_2 \max$ непрямим методом. Як уже раніше зазначалося, обидва результати мають сильний кореляційний зв'язок і тому майже однакову діагностичну цінність [30].

Проведення польових та офісних тестів без додаткового обладнання та газоаналізаторної установки має найменшу діагностичну цінність, але не виключає можливість обрахунку $VO_2 \max$ непрямым методом та певних показників міокардіальних резервів на основі результатів часткового моніторингу ЧСС, АТ, рівня насичення крові киснем [34].

Таким чином, у статті розглянуті світові рекомендації щодо використання різних методик аналізу рівня толерантності до фізичного навантаження у дітей. Визначення цього показника необхідне для оцінки ЧСС, АТ, серцевого ритму, $VO_2 max$ на фоні фізичного навантаження, що дозволяє оцінити функціональні можливості ССС, ДС, фізичної підготовки та стан здоров'я дитини в цілому. Золотим стандартом оцінки толерантності є серцево-легеневе тестування з фізичним навантаженням та визначенням $VO_2 max$ прямим методом. Проте існує і значна кількість інших, більш доступних

методів, описаних у статті, які за своєю значимістю не поступаються стандартизованому методу. Їх використання дає можливість визначити $\text{VO}_2 \text{ max}$ непрямим методом, показники якого корелюють з прямим $\text{VO}_2 \text{ max}$ і мають вагому діагностичну цінність при оцінці толерантності до фізичного навантаження у дітей.

Отримані нами результати велоергометричної проби та показники непрямого $\text{VO}_2 \text{ max}$ у дітей, які перенесли COVID-19, свідчать про зниження толерантності до фізичного навантаження різного ступеня у дітей після COVID-19. Описані зміни вказують на нераціональне використання функціональних резервів CCC, ДС та погіршення стану здоров'я дітей, асоційоване з перенесенням COVID-19.

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

Список літератури

1. Alpert B.S., Flood N.L., Strong W.B., Dover E.V., DuRant R.H., Martin A.M., Booker D.L. Responses to ergometer exercise in a healthy biracial population of children. *The Journal of Pediatrics*. 1982. 101(4). 538-545.
2. American College of Sports Medicine. ACSM's resource manual for guidelines for exercise testing and prescription. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
3. Baechle T.R., Earle R.W. (Eds.). *Essentials of strength training and conditioning. Human kinetics*. 2008.
4. Bar-Or O., Rowland T.W. *Pediatric exercise medicine: from physiologic principles to health care application. Human Kinetics*. 2004.
5. Barber G. Pediatric exercise testing: methodology, equipment, and normal values. *Progress in Pediatric Cardiology*. 1993. 2(2). 4-10.
6. Beltz N.M., Gibson A.L., Janot J.M., Kravitz L., Mermier C.M., Dalleck L.C. Graded exercise testing protocols for the determination of VO₂max: historical perspectives, progress, and future considerations. *Journal of Sports Medicine*. 2016. 2016.
7. Bouchard C., An P., Rice T., Skinner J.S., Wilmore J.H., Gagnon J., et al. Familial aggregation of VO₂ max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *Journal of Applied Physiology*. 1999. 87(3). 1003-1008.
8. Buttar K.K., Saboo N., Kacker S. A review: Maximal oxygen uptake (VO₂ max) and its estimation methods. *IJPESH*. 2019. 6. 24-32.
9. Cureton K., Bishop P., Hutchinson P., Newland H., Vickery S., Zwiren L. Sex difference in maximal oxygen uptake. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1986. 54(6). 656-660.
10. Falkner B., Daniels S.R., Flynn J.T., Gidding S., Green L.A., Ingelfinger J.R., et al. National high blood pressure education program work-

ing group on high blood pressure in children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004. 114(2). 555-576.

11. Ferrar K., Evans H., Parfitt G., Eston R. Submaximal exercise-based equations to predict maximal oxygen uptake in young people: A systematic review. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2013. 16. e75-e76.

12. Fletcher G.F., Ades P.A., Kligfield P., Arena R., Balady G.J., Bittner V.A., et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013. 128(8). 873-934.

13. Fletcher G.F., Balady G.J., Amsterdam E.A., Chaitman B., Eckel R., Fleg J., et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001. 104(14). 1694-1740.

14. Fletcher G.F., Froelicher V.F., Hartley L.H., Haskell W.L., Pollock M.L. Exercise standards. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1990. 82(6). 2286-2322.

15. Francis K., Feinstein R. A simple height-specific and rate-specific step test for children. *Southern Medical Journal*. 1991. 84(2). 169-174.

16. Grant J.A., Joseph A.N., Campagna P.D. The prediction of VO₂max: a comparison of 7 indirect tests of aerobic power. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 1999. 13(4). 346-352.

17. Herdy A.H., Ritt L.E.F., Stein R., Araújo C.G.S.D., Milani M., Meneghelo R.S., et al. Cardiopulmonary exercise test: background, applicability and interpretation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016. 107. 467-481.

18. Heyward V.H. *The Physical Fitness Specialist Certification Manual*. The Cooper Institute for Aerobics Research, Dallas TX, revised 1997 printed in *Advance Fitness Assessment & Exercise Prescription*, 3rd Edition. 1998. P. 48.

19. Гишак Т.В., Марушко Ю.В., Дмитришин О.А., Дмитришин Б.Я., Костинська Н.Г. Толерантність до фізичного навантаження та її зміни у дітей, які перенесли COVID-19 (огляд літератури, власні дані). 2022.

20. James F.W., Blomqvist C.G., Freed M.D., Miller W.W., Moller J.H., Nugent E.W., et al. Standards for exercise testing in the pediatric age group. American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Ad hoc committee on exercise testing. *Circulation*. 1982. 66(6). 1377A-1397A.

21. Lima A.M.J.D., Silva D.V.G., Souza A.O.S.D. Correlation between direct and indirect VO₂max measurements in indoor soccer players. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2005. 11. 164-166.

22. Марушко Т.В., Марушко Ю.В., Гишак Т.В. Діагностика та удосконалення лікування вторинної кардіоміопатії у дітей (методичні рекомендації). 2016.

23. Марушко Ю.В., Гишак Т.В. Особливості функціональних резервів серцево-судинної системи за результатами велоергометрії у дітей з первинною артеріальною гіпертензією і дефіцитом магнію та виявлених порушень. *Современная педиатрия*. 2017. 1(81). 92-98.

24. Марушко Ю.В., Гишак Т.В. Проблема діагностики и коррекции сниженной толерантности к физической нагрузке у детей школьного возраста. *Современная педиатрия*. 2014. (7). 33-34.

25. Марушко Ю.В., Гишак Т.В. Системні механізми адаптації. Стрес у дітей: монографія. Київ, 2014. 138.

26. Марушко Ю.В., Гишак Т.В. Велоергометрія в практичній медицині. *Здоров'я України*. 2020. 4(55). 42-45.

27. Марушко Ю.В., Гишак Т.В., Пісоцька С.А., Марушко Т.В. Клінічне обстеження та семіотика уражень органів і систем у дітей. 2020.

28. Марушко Ю.В., Костинська Н.Г., Гишак Т.В. Толерантність до фізичного навантаження при артеріальній гіпертензії в дітей шкільного віку залежно від маси тіла. 2021.

29. Наказ Міністерства охорони здоров'я України та Міністерства освіти і науки України № 518/674. Інструкція про розподіл учнів на групи для занять на уроках фізичної культури. 2009. https://zakononline.com.ua/documents/show/296971___297036.

30. Paridon S.M., Alpert B.S., Boas S.R., Cabrera M.E., Caldarella L.L., Daniels S.R., et al. Clinical stress testing in the pediatric age group: a statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. *Circulation*. 2006. 113(15). 1905-1920.

31. Perloff D., Grim C., Flack J., Frohlich E.D., Hill M., McDonald M., Morgenstern B.Z. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation*. 1993. 88(5). 2460-2470.

32. Polen Z.K., Joshi S. Comparison of treadmill versus cycle ergometer training on functional exercise capacity in normal individuals. *International Journal of Current Research and Review*. 2014. 6(20). 61.

33. Powers S.K., Howley E.T., Quindry J. *Exercise physiology: Theory and application to fitness and performance* (p. 640). New York, NY: McGraw-Hill, 2007.

34. Raghuveer G., Hartz J., Lubans D.R., Takken T., Wiltz J.L., Milet-Snyder M., et al. American Heart Association Young Hearts Atherosclerosis and Obesity in the Young Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young. *Cardiorespiratory fitness in youth: An important marker of health: A scientific statement from the American heart association*. *Circulation*. 2020. 142(7). e101-e118.

35. Rocha A.M.D., Herdy A.H., Souza P.D. Comparative analysis of direct and indirect methods for the determination of maximal oxygen uptake in sedentary young adults. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2019. 32. 362-367.

36. Rusdiana A. Analysis differences of Vo₂max between direct and indirect measurement in badminton, cycling and rowing. *International Journal of Applied Exercise Physiology*. 2020. 9(3). 162-170.

37. Сенаторова Г.С., Гончарь М.А., Саніна І.О., Онікієнко О.Л., Страшок О.І. Функціональні проби серцево-судинної системи в дитячій кардіології. 2014.

38. Shephard R.J., Allen C. The maximum oxygen intake. An international reference standard of cardio respiratory fitness. *Bull World Health Organ*. 1968. 38(5). 757-64.

39. Шевченко Н., Головкин Т., Азхох А., Маргрет М., Бернгард О.-Ф. Рівень толерантності до фізичного навантаження у здорових підлітків. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021. (7). <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-7-09>.

40. Snarr R.L., Chrysosferidis P., Toluoso D. Understanding the Physiological Limiting Factors of VO₂max.

41. Su Y., Zheng L. Construction of Regression Equation for Maximum Oxygen Uptake Recognition of Respiration and Heart Rate in Exercise Training. *Advances in Multimedia*. 2022. 2022.

42. Wagner P.D. Gas exchange and peripheral diffusion limitation. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1992. 24(1). 54-58.

43. Washington R.L., van Gundy J., Cohen C., Sondheimer H., Wolfe R.R. Normal aerobic and anaerobic exercise data for North American school-age children. *The Journal of Pediatrics*. 1988. 112(2). 223-233.

44. Заневський І.П., Заневська Л.Г. Модель проби Руф'є з урахуванням віку пацієнта. Теорія та методика фізичного виховання. 2013. (2). 17-27.

Отримано/Received 07.10.2022

Рецензовано/Revised 15.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 24.10.2022 ■

Information about authors

Yu. Marushko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: iurii.marushko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

O. Dmytryshyn, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dmytryshyn.olha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5550-7234>

T. Hyshchak, MD, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: Tgischak@i.ua, phone +380 (67) 501 67 48; <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>

T. Iovitsa, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: iovitsadoc@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7952-2650>

O. Bovkun, PhD, assistant of the Postgraduate Education Department A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv; e-mail: ksunyabov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7091-4025>

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

Yu. V. Marushko, O. A. Dmytryshyn, T. V. Hyshchak, T. V. Iovitsa, O. A. Bovkun
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Peculiarities of the methodology, diagnostic value, and global recommendations
for assessing exercise tolerance in children
(literature review, own research)**

Abstract. Assessment of exercise tolerance is one of the methods for clinical diagnosis of health status, which makes it possible to determine and comprehensively analyze the degree of physical fitness of a patient, his ability to tolerate physical exertion, and the adaptation capabilities of the body. The level of exercise tolerance plays a major role in assessing health status and quality of life of children and adolescents, as it depends on a whole set of factors, namely: the functional properties of the cardiovascular, respiratory, and musculoskeletal systems and the level of physical fitness. Tests with dosed physical activity are used to assess exercise tolerance. The diagnostic value of methods for evaluating exercise tolerance consists in the possibility of constant monitoring of heart rate, blood pressure,

recording of an electrocardiogram, fixation of the level of blood oxygen saturation, determination of peak or maximum oxygen consumption obtained by direct and indirect methods during the test. The interpretation of the obtained results creates significant opportunities in terms of the diagnostic search for a pediatrician. The purpose of the work is to summarize the literature data about peculiarities of the tests with dosed physical activity, their diagnostic value, and global recommendations for assessing exercise tolerance in children, to evaluate the results of own research.

Keywords: exercise tolerance; exercise tests; Ruffier test; cycle ergometry; maximal oxygen consumption; myocardial reserves; Ruffier index; children



UDC 616.33/.34-002.8-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.8.2022.1548>T.O. Kryuchko¹, L.M. Buby¹, O.A. Poda¹, I.M. Nesina¹, L.A. Kovalenko², D.S. Matiazh¹¹Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine²Specialized Center of Pediatric Care at the Communal Enterprise "Poltava Regional Clinical Hospital named after M.V. Sklifosovsky of Poltava Regional Council", Ukraine

Difficulties in diagnosing gastrointestinal allergy in paediatric practice: a clinical case

Abstract. Since allergy pathology in the structure of general somatic diseases occupies a significant niche in both adult and child populations and is accompanied by a number of unresolved issues, it represents a major medical and social problem. The use of modern diagnostic techniques has made it possible to broaden scientists' knowledge of the in-depth mechanisms of the pathogenesis of allergic diseases with the subsequent development and implementation of new diagnostic, therapeutic and prophylactic recommendations. However, the multidisciplinary aspects of paediatric allergy continue to be studied; among them, the problems of specific diagnosis of food allergy are of particular importance. Recently, the study of allergic lesions in the various parts of the gastrointestinal tract has received increasing attention in paediatric practice. Since in most cases the mucosa of the digestive system is the first to contact with allergens of various nature, the gastrointestinal form ranks second in the overall structure of clinical symptoms of food allergy. Gastrointestinal symptoms of food allergy are characterized by polymorphic manifestations, making timely verification of the diagnosis difficult. This leads to prolonged differential analysis and requires the exclusion of concomitant organic and functional gastrointestinal pathology, which delays early diagnosis and timely therapeutic recommendations for patients with food allergy. The relevance of the above-mentioned problem is highlighted by the following clinical case.

Keywords: food allergy; diagnosis; children

Introduction

Food allergic reactions have an ever-increasing trend and remain the most debated problem encountered by physicians at all levels of care, but are of greatest interest to paediatricians, general practitioners — family physicians, paediatric allergists and gastroenterologists. Of all the possible side effects of food intake, food allergy (FA) deserves special attention, as it is characterized by immunologically mediated food hypersensitivity mechanisms and is accompanied by the development of systemic lesions. This leads to a variety of clinical symptoms, including gastrointestinal, cutaneous, respiratory, systemic and anaphylaxis [1, 2]. Because the gastrointestinal mucosa is in most cases the first to contact with various allergens, the gastrointestinal form ranks second (48–67 %) in the overall structure of clinical

symptoms of FA [3–5], which therefore explains the interest of scientists to investigate its course and early diagnosis in greater depth. Wide variability of clinical manifestations, concomitant sensitization to household and pollen allergens, lack of unified diagnostic algorithms, difficulties in verification of allergic gastrointestinal lesions in children at primary contact with food allergens, high risk of developing anaphylactic reactions when carrying out oral provocation test as the gold standard of FA diagnosis determine prospects for further research, finding noninvasive diagnostic markers of allergy and creating standardized recommendations [6, 7]. Thus, food allergy remains an urgent problem of modern medicine both in Ukraine and abroad, due to its widespread occurrence, difficulties in early diagnosis and timely organization of therapeutic and prophylactic measures.

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

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

Для кореспонденції: Бубир Людмила Миколаївна, доктор філософії, асистент кафедри педіатрії № 2, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36000, Україна; e-mail: lyudmila.buby@ukr.net; контактний тел.: +380532-606-491; моб. тел.: +38099-795-55-74

For correspondence: Buby Lyudmila Nikolaevna, PhD, Assistant at the Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36000, Ukraine; e-mail: lyudmila.buby@ukr.net; contact phone: +380532-606-491; mobile phone: +38099-795-55-74

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

Clinical case

A 13-year-old boy P. (born 08.08.2004) was admitted to Pediatric Unit 1 (gastroenterological beds) of Poltava Regional Clinical Hospital in May 2018 with complaints of frequent moderate abdominal pain disturbing mostly after food, sometimes nausea, sour taste in the mouth, throat scratch, heartburn, diarrhea, sometimes alternating with constipation. Recently, rapid fatigue, intermittent dizziness and sleep disturbances have been noted.

According to the medical history, the boy is known to be ill since infancy, when he was first disturbed by abdominal pain, bloating and stool disorders, which were accompanied by pronounced crying and restlessness. As general clinical and coprological investigations did not reveal any pathological changes, the child was observed for a long time for various gastrointestinal functional disorders, in particular intestinal colic and functional diarrhea. From the second half of life onwards, the boy's condition gradually deteriorated, symptoms worsened and persisted almost continuously, despite dietary advice to restrict consumption of certain foods and symptomatic therapy. Occasionally, there were brief latent phases of conditioned well-being and improvement of well-being. During dynamic anthropometric examinations, insufficient weight gain and a moderate delay in physical development were detected. Over time, the child's parents began to monitor a worsening of well-being in the presence of dairy and cereal products in the diet. The consumption of milk, irrespective of the state of thermal processing (raw/boiled), caused exclusively gastrointestinal complaints, which in the first year of life were accompanied by pronounced crying and refusal to eat that explained a poor weight gain. Therefore, the child had been on a gluten-free diet for a while prior to the clinical examination and had received enzyme replacement therapy with lactase preparations. During the outpatient examination, a genetically determined autoimmune T-cell-mediated enteropathy with a malabsorption syndrome characterized by persistent gluten intolerance (ie, celiac disease) and congenital deficiency of β -D-galactosidase hydrolase responsible for the metabolism of dietary lactose (ie, lactase deficiency) was ruled out in the first year of boy's life. A follow-up visit to the paediatrician revealed symptoms of atopic dermatitis in the form of rash, dry skin and itching. Therefore, the child was referred for consultation to a paediatric allergist who, after analyzing the history and features of the clinical symptoms, confirmed gastrointestinal and skin signs of food allergy. After further investigations (including positive results of skin allergy testing), according to the International Classification of Diseases 10th revision, the diagnosis was "atopic dermatitis, erythematous-squamous form, localized, mild severity, period of unstable remission. Food allergy is in question" followed by protocol therapy, which resulted in long-term remission of the disease. The absence of data from endoscopic and morphological examination of the gastrointestinal tract and the impossibility of conducting oral provocation tests due to parental refusal did not allow for the verification of allergic gastrointestinal lesions and confirmation of a gastrointestinal form of food allergy. The food diary data analyzed indicated that food hypersensitivity to milk and cereals continued to be of concern at later ages, but its severity

decreased significantly. Tolerance to these food allergens developed with age, and further consumption did not cause clinical symptoms from different organs and systems.

According to *the anamnesis data*, in the subsequent age periods, the boy was repeatedly examined and treated both at the outpatient phase and in the paediatric hospital for various gastroenterological nosologies, both functional (functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, pancreatopathy) and organic (chronic gastroduodenitis). He was under constant supervision of a paediatrician, followed all therapeutic recommendations, received enzyme, antisecretory, reparative drugs, probiotics to correct various gastrointestinal disorders that cause a short-term improvement of well-being, but complete regression of complaints was not observed. In order to clarify the diagnosis, perform a complete clinical and paraclinical examination, and to determine further treatment tactics, the child was admitted to the indicated specialised department.

It is known from *the life history* that the boy was born from the first pregnancy at 40 weeks gestation, his mother had a first trimester miscarriage and signs of intrauterine fetal hypoxia. The birth was physiological against the background of weak contractions. Weight of the child at birth was 3,460 g, height was 54 cm. From birth the boy was on artificial feeding, from 5 months of age vegetable and fruit puree supplementation was introduced, at 6 months of age semolina, then buckwheat, rice and wheat porridge were introduced into the child's diet, which provoked the development of the first symptoms. The introduction of cow's milk into the diet at 6.5 months was accompanied by the development of symptoms of gastrointestinal allergy (colic, bloating, repeated loose stools with mucus and sometimes blood streaks, and consequent refusal to eat, malnutrition and lack of body weight gain). Vaccination was carried out according to the immunization schedule. The patient had no childhood infectious diseases (chickenpox, measles, rubella, scarlet fever). Rare acute respiratory viral infections occurred. Allergic anamnesis was aggravated by maternal medication allergy and atopic dermatitis. An in-depth study of aggravated heredity revealed the presence of atopic dermatitis in the boy's mother and maternal aunt who also had food hypersensitivity to chicken eggs and fish. The paternal grandfather had a history of peptic ulcer disease, highlighting the fact of a hereditary predisposition to gastroduodenal pathology.

At the initial phase of the examination, a questionnaire based on the Allergoscope international allergy test was used during the clarification of the clinical and anamnestic data of this patient. The answers to the questionnaire allowed the identification of products that caused gastrointestinal symptoms. Thus, the presence of intermittent allergic reactions to egg in the early childhood was found, characterized by oropharyngeal (sore throat), gastrointestinal (stomach pain, nausea, belching) and sometimes upper and lower respiratory tract symptoms (sneezing and coughing). Clinical manifestations against the background of peanut consumption were observed in the preschool period and were accompanied by the development of Quincke's edema. According to the European Food Safety Authority, thermal processing of peanuts can increase their allergenic properties due to the heat-stable antigens Ara h 1 and Ara h 2. Therefore, to prevent the risk

of allergic reactions, the Food Allergen Labelling and Consumer Protection Act requires food manufacturers to indicate this ingredient in a marked and clear print and persons sensitized to peanuts should avoid them in the diet. However, according to the boy's parents, it was not always possible to follow these recommendations as the child grew and became independent, which could have made the course of the disease much more difficult. The onset of FA following the consumption of nuts (primarily hazelnuts) has been noted in primary school age, but symptoms occur intermittently, mostly after consuming a full serving of the ingredient.

Thus, interviewing this child, analysing peculiarities of allergic reactions to food made it possible to determine specific clinical criteria, structure, dose dependence, frequency, rate of development of allergic reactions and to evaluate recurrence of clinical manifestations against the background of exclusion of etiologically significant products, which had extremely important diagnostic value for further differentiating true manifestations of food allergy and non-immune food intolerance reactions with post-allergic reaction. This allowed for the next correct organization of elimination measures to avoid contact with relevant allergens. The identification of all causative elements ensured an optimal further diagnostic algorithm with precise selection of the allergen spectrum for skin prick testing and sIgE determination to clarify the structure of sensitization.

According to **the objective examination**, the child's general condition is satisfactory. The child has a normosthenic constitution. Height — 165 cm, body weight — 51 kg. Body mass index is 18.1 (according to centile charts, it corresponds to normal values by age and sex). Skin surface is of pale pink colour, dry. Visible oral mucous membranes are pale pink, with visualization of an aphtha on the right side of the palate. The tonsils are not enlarged and the lymph nodes were not palpated. The musculoskeletal system has no features. Free nasal breathing is observed, respiratory rate is 18 per minute. During auscultation, the breathing is vesicular, on percussion clear lung sounds are heard. The heart rate is 82 beats per minute. Blood pressure is 110/70 mmHg. The boundaries of the heart are not expanded. Heart rhythm is correct, tones are sound. The tongue is moist, covered with a white coating. The abdomen is of regular shape, symmetrical, participates in the act of breathing. Superficial palpation is painless, there are no pathological formations; at deep palpation, the abdomen is soft, not tense, there is moderate tenderness in the epigastric region and gastroduodenal area. The gallbladder is not palpable, biliary symptoms are negative. The liver is painless on palpation, not enlarged, the edge is rounded. The spleen is not palpable. Peritoneal irritation symptoms were negative. Auscultation — peristalsis is satisfactory, rhythmic. The kidneys are not palpated. The tapping symptom is negative on both sides. The external genital organs are without features. Physiological excretions are characterized by alternating constipation and diarrhea with mucus. Urination is not impaired. Based on the patient's complaints, medical and life history, the results of the interview, objective examination, the preliminary clinical diagnosis was established: *chronic gastritis, with unspecified acid-producing function of the stomach, period of exacerbation. Chronic duodenitis, period of exacerbation. Food allergy is in question.*

Results of laboratory and instrumental examinations

General blood count: red blood cells — $4.23 \cdot 10^{12}/l$, haemoglobin — 136 g/l, erythrocyte sedimentation rate — 11 mm/h, leucocytes — $6.3 \cdot 10^9/l$, stab cells — 4 %, segm. cells — 64 %, eosinophils — 1 %, basophils — 0 %, lymphocytes — 28 %, monocytes — 4 %, thrombocytes — $235 \cdot 10^9/l$.

General urinalysis is without pathological changes.

Biochemical blood count: total protein — 75.6 g/l, urea — 4.2 mmol/l, uric acid — 234 mmol/l, creatinine — 67 μ mol/l, a slightly increased level of bilirubin: total — 22 μ mol/l, direct — 5 μ mol/l, indirect — 17 μ mol/l, alanine aminotransferase — 18 U/L, aspartate aminotransferase — 25 U/L, gamma-glutamyl transpeptidase — 14 U/L, alpha-amylase — 51 U/L, thymol, an increased level of alkaline phosphatase — 624 U/L, creatin phosphokinase — 116 U/L.

Stool for helminth eggs: no eggs were detected.

Enterobiasis test: negative.

Stool test (coprogram): unformed, light brown, pH-neutral, moderate amounts of mucus, single muscle fibres, no starch or neutral fat, few vegetable fibres, fatty acids and a small amount of soap. No leucocytes or erythrocytes were detected.

Urine test for diastase: 112 U/L.

Skin allergy testing: histamine solution +++, oat cereal —, chicken egg yolk ++, beet —, tomato —, soy +++, chicken egg protein +++, rice cereal —, cocoa —, wheat cereal +, buckwheat flour —, wheat flour +, potato —, rye flour +, milk +++, hake —, pork —, chicken —, carrot —, cabbage —, apple —, tangerine —, beef —, carp —, cow's milk casein ++, banana —, raspberry —, cucumber —, watermelon —, beans —, orange —, lemon —, pumpkin —, pollock —, buckwheat groats —, barley cereal +, corn flour —, peanuts +++, walnut ++, hazelnut ++, honey —.

ELISA (blood test for helminths): no antibodies against antigens of giardia, ascarids, toxocar, opisthorchis, trichinella, echinococcus, anisococcus, strongyloides were detected.

ELISA (immunoglobulin blood test): an increased level of total IgE — 269 IU/ml, a reduced level of IgA — 3.7 g/l, normal level of IgM — 0.98 g/l, normal level of IgG — 12.36 g/l.

ELISA (cytokine blood test): an increased level of IL-4 — 1.2 pg/ml, a reduced level of IL-10 — 2.0 pg/ml, an increased level of an immunologically mediated marker of allergic inflammation — serum thymus- and activation-regulated chemokine TARC/CCL17 — 408.5 pg/ml.

ELISA (blood test for specific immunoglobulin E): sIgE to milk — 1.29 IU/ml (class 2 — moderately elevated level (0.70–3.49)), sIgE to α -lactalbumin — 1.32 IU/ml (class 2 — moderately elevated level (0.70–3.49)), sIgE to casein — 0.95 IU/ml (class 2 — moderately elevated level (0.70–3.49)), sIgE to egg (protein) — 2.24 IU/ml (class 2 — moderately elevated level (0.70–3.49)), sIgE to wheat — 1.67 IU/ml (class 2 — moderately elevated level (0.70–3.49)), sIgE to hazelnut — 1.06 IU/ml (class 2 — moderately elevated level (0.70–3.49)), sIgE to peanuts — 10.0 U/ml (class 3 — significantly elevated level (3.5–17.49)), sIgE to chicken egg (yolk), soy, potatoes and carrots were not detected.

Fibroesophagogastrroduodenoscopy: esophageal mucosa is normal, cardiac sphincter is closed. Stomach is of normal

shape, gastric mucosa is hyperemic, moderately edematous, folds are normal. There was a small amount of mucus in the gastric cavity. Duodenal mucosa was moderately hyperemic, postbulbar section had no features. Intra-gastric pH-metry is 1.3–1.5 units.

Histological characterization of a biopsy specimen of the gastric mucosa showed preservation of the histostructure, but signs of chronic inflammation were detected. The surface epithelium was represented by smaller cells, whose shape was close to cubic both on the surface of the mucosal folds and in the fossae. In addition, there was no clear differentiation of the cell poles due to the absence of a mucous secretion in the apical part and the presence of dystrophic changes. A narrow rim of light cytoplasm, presumably resulting from the development of hydropic dystrophy, was observed around the cell nuclei. There was a thin layer of mucus on the mucosal surface or it was absent. Desquamation of single epithelial cells or their layers was found. In almost all sections of the biopsy sample, there was a pronounced polymorphocellular inflammatory infiltration in the mucosal plate with predominance of lymphocytes, plasmocytes and comparatively larger number of neutrophils, eosinophils, macrophages. In some locations of the studied material, a marked eosinophilic infiltration with their focal accumulation and pronounced stromal edema was detected. Many eosinophils were degranulated. Along with eosinophils, there were also lymphocytes and plasmocytes. Eosinophilic infiltration was evaluated with determination of the number of eosinophils and lymphocytes in 5 random fields of view of high magnification in a section of histological preparation of gastric and duodenal mucosa: eosinophils of the stomach — $n = 54$, eosinophils of the duodenum — $n = 59$; lymphocytes of the stomach — $n = 39$, lymphocytes of the duodenum — $n = 39$. The presented mucosal changes indicate a chronic immune-allergic inflammatory process of the gastroduodenal area.

Urease breath test: basal level — 2 mm, loading level — 4 mm, growth index — 2 mm (normal is up to 3 mm).

Abdominal ultrasound: the liver is normally located, the shape is unaltered, the contour is clear, the lower edge is rounded. Dimensions: left lobe: anteroposterior — 12.0 cm; right lobe: anteroposterior — 3.4 cm. Echostructure of the parenchyma is not changed, the structure is homogeneous. Vascular architectonics: slight perivascular infiltration. Diameter of the portal vein was 0.7 cm. Gallbladder is located normally, oval, with inflection in the upper third, contours are smooth, wall is not changed, low-level echo signals are found layered in the adjoining part of the gallbladder without acoustic occlusion. Pancreas: size — $1.7 \times 0.8 \times 1.7$ cm; shape is not changed, contours are clear, medium echogenic, homogeneous structure. Spleen and kidneys correspond to the age norm. Conclusion: ultrasonic findings show insignificant reactive changes in the liver. Biliary sludge.

Based on complaints, medical and life history, results of interview, objective examination, data of laboratory and instrumental methods of research, the final clinical diagnosis was made: *allergic gastroenteritis, gastrointestinal form of food allergy. Functional disorder of the gallbladder.*

Therapy: hypoallergenic elimination diet with exclusion of causal food allergens; probiotics and reparants for

10 days; enzyme, antisecretory and hepatoprotective drugs for 3 weeks; omega-polyunsaturated fatty acids for 1 month.

Conclusions

The above clinical and paraclinical characterization of a patient with gastrointestinal symptoms clearly demonstrates the difficulties in timely verification of food allergy in paediatric practice. A lack of positive clinical dynamics from the protocol therapy for functional and inflammatory diseases of the digestive tract, delays in physical development is the basis for expanding the diagnostic panel in order to clarify the pathogenesis of persistent gastrointestinal symptoms and timely verification of allergic lesions of the digestive tract. Therefore, when a food allergy is suspected and a patient with an undifferentiated abdominal syndrome is managed, the doctor's tactics require a multidisciplinary approach, popularization and wide implementation of Allergoscope questionnaires for early detection of the relationship between the consumption of certain food products and the occurrence of clinical symptoms. Consideration of all the specific data of the allergological anamnesis will allow personifying the recommendations for elimination of specific causative elements both in pure form and in the composition of other foods, followed by extension of the diagnostic algorithm, which involves in-depth study of allergological-immunological and endoscopic-morphological characteristics necessary for the diagnosis of food allergy and prevention of a systemic response to food allergens.

References

1. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K., Bindeslev-Jensen C. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014. 69(8). 1008–25. doi: 10.1111/all.12429.
2. Kryuchko T.O., Bubyr L.M., Nesina I.M. et al. Ways of optimizing the diagnostics of food allergies in children based on the clinical and immunological criteria. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. 73(10). 2255–2260. doi: 10.36740/WLek202010129.
3. Охотнікова О.М. Гастроінтестинальна форма харчової алергії у дітей — актуальна проблема сучасності. *Здоров'я ребенка*. 2015. 1(60). 29–35.
4. Боброва В.І., Богданова Т.А. Гастроінтестинальна гіперреактивність та її значення у формуванні хронічного алергічного гастриту у дітей. *Современная педиатрия*. 2016. 1(73). 127–129. doi: 10.15574/SP.2016.73.127.
5. Богданова Т.А., Березенко В.С., Пьянкова А.В., Гурьева О.В., Голованенко Г.Н. Особливості перебігу хронічного гастродуоденіту на тлі харчової гіперчутливості у підлітків. *Современная педиатрия*. 2018. 3(91). 54–58. doi: 10.15574/SP.2018.91.54.
6. Абатуров А.Е., Лыкова А.Э. Хроническая *Helicobacter pylori*-ассоциированная инфекция у детей, парацеллюлярная проницаемость слизистой оболочки желудка и пищевая аллергия. *Здоровье ребенка*. 2019. 14(1). 44–49.
7. Bousquet J., Farrell J., Crooks G. et al. Scaling up strategies of the chronic respiratory disease programme of the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing (Action Plan B3: Area 5). *Clin. Transl. Allergy*. 2016. 6. 29. doi: 10.1186/s13601-016-0116-9.

Received 02.10.2022

Revised 10.10.2022

Accepted 19.10.2022 ■

Information about authors

Kryuchko T.O., Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: drkryuchko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>

Bubyr L.M., PhD, Assistant of the Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: lyudmila.bubyr@ukr.net; contact phone: +380532-606-491, mobile phone: +38099-795-55-74; <https://orcid.org/0000-0001-9736-3593>

Poda O.A., Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: olha.poda@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2314-862>

Nesina I.M., Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: nesinainna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1514-2434>

Kovalenko L.A., Specialized Center of Pediatric Care at the Communal Enterprise "Poltava Regional Clinical Hospital named after M.V. Sklifosovsky of Poltava Regional Council", Poltava, Ukraine; e-mail: lyana_kovalenko@ukr.net

Matiazh D.S., Specialized Center of Pediatric Care at the Communal Enterprise "Poltava Regional Clinical Hospital named after M.V. Sklifosovsky of Poltava Regional Council", Poltava, Ukraine; e-mail: dashen.kamatiazh@gmail.com

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

Крючко Т.О.¹, Бубир Л.М.¹, Пода О.А.¹, Несіна І.М.¹, Коваленко Л.А.², Матяж Д.С.²

¹Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

²Центр спеціалізованої педіатричної допомоги КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», м. Полтава, Україна

Труднощі діагностики гастроінтестинальної алергії в педіатричній практиці: клінічний випадок

Резюме. Оскільки алергопатологія в структурі загальних соматичних захворювань займає одну з вагомих ніш як в дорослій, так і в дитячій популяції і супроводжується низкою невирішених питань, вона становить собою велику медичну та соціальну проблему. Використання сучасних діагностичних методик дозволило розширити знання науковців про поглиблені механізми патогенезу алергічних захворювань з наступною розробкою та впровадженням нових діагностичних, терапевтичних та профілактичних рекомендацій. Однак до цього часу продовжують вивчатися багатoproфільні аспекти алергології дитячого віку, серед яких особливе місце належить проблемам специфічної діагностики харчової алергії. Останнім часом у педіатричній практиці все більше уваги приділяється алергічним ураженням різних відділів шлунково-киш-

кового тракту. Оскільки слизова оболонка травної системи в більшості випадків першою контактує з різними за природою алергенами, гастроінтестинальна форма посідає другу позицію у загальній структурі клінічних симптомів харчової алергії. Гастроінтестинальні симптоми харчової алергії характеризуються поліморфними проявами, що, у свою чергу, утруднює своєчасну верифікацію діагнозу. Це призводить до затяжного диференційного аналізу й потребує виключення супутньої органічної та функціональної патології шлунково-кишкового тракту, що відстрочує ранню діагностику та своєчасні терапевтичні рекомендації в пацієнтів із харчовою алергією. Актуальність вищезазначеної проблеми наглядно підкреслює представлений клінічний випадок.

Ключові слова: харчова алергія; діагностика; діти



Клінічний випадок ускладненого перебігу імуноглобулін-А-васкуліту з тривалим нефритом: особливості лікування

Резюме. Імуноглобулін-А-васкуліт є найбільш поширеним серед васкулітів у дітей. Його перебіг може бути як легким, з ураженням лише шкірних покривів, та не потребувати медикаментозного втручання, так і тяжким, тривалим, рецидивуючим — при залученні шлунково-кишкового тракту та нирок. Тяжкість стану найчастіше буває зумовлена нефритом, хоча саме абдомінальний біль зазвичай порушує самопочуття дитини. Ми наводимо клінічний випадок імуноглобулін-А-васкуліту у дівчинки 6 років, який мав гострий початок із вираженого абдомінального синдрому з блюванням, що передував появі висипань. Використання прямих антикоагулянтів призвело до шлункової кровотечі. Лікування кортикостероїдами мало позитивний ефект на абдомінальний синдром, але не вплинуло на розвиток ураження нирок з гематурією і помірною протеїнурією. Нефрит мав стійкий, персистуючий перебіг. Спостерігали рецидиви висипань і абдомінального синдрому. Тривала терапія кортикостероїдами та ренопротекція з використанням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) дозволили частково контролювати захворювання. Наведений клінічний випадок підтверджує, що перебіг імуноглобулін-А-васкуліту може бути тривалим, з частими рецидивами шкірних проявів, абдомінального синдрому, трансформацією у гломерулонефрит навіть за наявності лише помірної еритроцитурії і протеїнурії. Шкірні симптоми та сечовий синдром не завжди повністю вдається контролювати за допомогою терапії першої лінії, що потребує виваженого рішення щодо ескалації лікування з урахуванням даних біопсії, функції нирок та вираженості протеїнурії. Ренопротекція інгібіторами АПФ чи блокаторами рецепторів ангіотензину може запобігти вторинному пошкодженню нирок. Впровадження європейських рекомендацій в лікування імуноглобулін-А-васкуліту, у тому числі з нефритом, дозволить уніфікувати підходи до ведення пацієнтів, вчасно діагностувати ураження нирок та проводити відповідні лікувальні заходи.

Ключові слова: імуноглобулін-А-васкуліт, пурпура Шенлейна — Геноха, абдомінальний синдром, нефрит

Вступ

Імуноглобулін-А-васкуліт, відомий також як гемо-рагічний васкуліт, пурпура Шенлейна — Геноха, анафілактоїдна пурпура, капіляротоксикоз, є найбільш поширеним серед васкулітів у дітей [1–3]. Захворювання зустрічається в молодому віці, найчастіше у дітей віком від 3 до 15 років і реєструється із частотою 10–20 випадків на 100 000 дитячого населення на рік, пік захворюваності припадає на вікові групи 4–7 та 12–14 років [1, 4]. Серед хворих на васкуліт переважають хлопчики [1]. Однак ця

закономірність зберігається до 16-річного віку, потім поширеність серед осіб різної статі стає однаковою. Для цієї патології характерна сезонність. Підйом захворюваності спостерігається у жовтні — листопаді та у лютому — березні, мінімальну частоту встановлено із травня до жовтня, що збігається із піками підвищеної захворюваності на інфекції верхніх дихальних шляхів [1, 5].

Імуноглобулін-А-васкуліт — захворювання, про яке відомо ще з початку XIX століття. Тривалий період у зарубіжній літературі найчастіше використовували термін

«пурпура Шенлейна — Геноха», оскільки двоє німецьких лікарів були першими клініцистами, які дали характеристику цієї патології [1, 3]. 1837 року Джохан Шенлейн описав випадки пурпури, що поєднувалися з артритом та ураженням нирок. Тридцять років потому Едуард Генох описав прояви пурпури з абдомінальним болем, які поєднувалися з меленою і протеїнурією. У 1948 році британським педіатром Дугласом Гайрднером була запропонована нова назва захворювання — анафілактоїдна пурпура. Відповідно до перегляду номенклатури васкулітів у 2012 році Chapel Hill Consensus Conference, пурпуру Шенлейна — Геноха прийнято називати IgA-васкулітом, враховуючи провідні патогенетичні механізми її розвитку [2].

При імуноглобулін-А-васкуліті має місце асептичне імунотипічне ураження дрібних судин (капілярів, венул, артеріол) з IgA-імунами депозитами, множинним тромбоутворенням і порушенням мікроциркуляції, що супроводжується ураженням шкіри, суглобів, шлунково-кишкового тракту та нирок [1, 3, 4].

Генералізований мікротромбоваскуліт виникає переважно у відповідь на інфекції верхніх дихальних шляхів [1, 3]. Провокуючими факторами васкуліту можуть бути й інші вірусні (HBSAg-персистенція, парвовірус B19), бактеріальні (найчастіше β -гемолітичний стрептокок групи А) і паразитарні інфекції [6, 7]. Описано підвищену захворюваність на аутоімунні хвороби, системні васкуліти в період пандемії COVID-19 [8, 9], у тому числі випадки імуноглобулін-А-васкуліту, які були спровоковані вірусом SARS-CoV-2 [10]. Серед інших причин виділяють укуси комах, харчові алергени, медикаментозні реакції [1, 3]. Дрібні крововиливи в шкіру, слизові та серозні оболонки — класичні симптоми геморагічного (IgA) васкуліту.

Діагноз імуноглобулін-А-васкуліту базується на наявності геморагічного висипу — пурпури, що пальпується (обов'язковий критерій), та хоча б одного з таких критеріїв: дифузний абдомінальний біль; переважно IgA-депозити (підтверджені при будь-якій біопсії); артрити чи артралгії; ниркові ураження (гематурія та/або протеїнурія) [4, 11].

Перебіг імуноглобулін-А-васкуліту у більшості випадків сприятливий. Тяжкість хвороби зумовлена абдомінальним синдромом та ураженням нирок. Серед ускладнень виділяють інвагінацію, кишкові кровотечі, перфорацію, перитоніт, постгеморагічну анемію, крововиливи у головний мозок та надниркові залози [1, 3, 4].

Ми наводимо клінічний випадок імуноглобулін-А-васкуліту у дівчинки 6 років, який мав гострий початок із вираженого абдомінального та шкірного синдромів. Використання прямих антикоагулянтів призвело до шлункової кровотечі. Лікування кортикостероїдами мало позитивний ефект на абдомінальний синдром, але не вплинуло на розвиток ураження нирок з гематурією і помірною протеїнурією. Нефрит мав стійкий, персистуючий перебіг. Спостерігали рецидиви висипань і абдомінального синдрому. Тривала терапія кортикостероїдами та ренопротекція з використанням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) дозволили частково контролювати захворювання.

Клінічний випадок

Дівчинка, 6 років, надійшла в клініку зі скаргами на біль у животі, нудоту, шкірні висипання.

Захворювання в дівчинки почалося за кілька днів до цього з болю в животі, нудоти, які були розцінені як прояв функціональної диспепсії, оскільки дівчинка спостерігалася з приводу цього захворювання. На третю добу з'явилися висипання на ногах, з приводу чого дівчинка була госпіталізована в гематологічне відділення.

При обстеженні відмічено геморагічну пурпуру з переважною локалізацією на гомілкях і стопах. Артеріальний тиск 100/60 мм рт.ст. Живіт при пальпації болючий у всіх відділах. Гепатолієнальний синдром відсутній.

У загальному аналізі крові при надходженні спостерігали анемію (гемоглобін 97 г/л), нижню межу норми лейкоцитів ($4,0 \times 10^9$ /л), зсув лейкоцитарної формули вліво (12 % паличкоядерних нейтрофілів), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) до 20 мм/год. Тромбоцити, як і інші показники загального аналізу крові, були в межах норми. С-реактивний білок також був у межах норми (1,31 мг/мл; норма до 5,0 мг/мл).

Дослідження для виявлення причини васкуліту не дали позитивного результату: антистрептолізин-О — 0; маркери гепатитів В і С — негативні, тести на хелікобактерну інфекцію — негативні. Антинуклеарні антитіла визначались у титрі 1 : 100.

Загальні імуноглобуліни А, М, G, Е були в межах норми (1,39; 1,16; 10,6 г/л; 4 МО/мл відповідно). Компонент С3 становив 0,87 г/л.

Було призначено ліжковий режим та гепарин у лікувальній дозі. На фоні призначеної терапії стан дівчинки не поліпшився, болі в животі утримувались, на 5-й день від початку лікування з'явилось блювання з кров'ю. Дівчинка була переведена в хірургічне відділення обласної дитячої лікарні.

Під час езофагогастродуоденоскопії було виявлено активні кровоточиві виразки в антральному відділі шлунка, виражений набряк і гіперемію слизової у цьому відділі шлунка та цибуліні дванадцятипалої кишки. Призначення системних стероїдів привело до зменшення абдомінального синдрому, припинення кровотечі. Проте через 5 днів від початку терапії стероїдами з'явилися зміни в сечі у вигляді протеїнурії (білок 0,183 г/л) та еритроцитурії (20–30 в полі зору).

Комплексне дослідження на наявність антитіл до мієлопероксидази, протеїнази, базальної мембрани гломерулярного апарату показало негативні результати.

Васкуліт у дівчинки мав рецидивуючий перебіг. Абдомінальний синдром добре контролювався гормональною терапією, проте відміна преднізолону призводила до рецидиву абдомінального болю. Спостерігався епізод кишкової кровотечі через 3 місяці після виписки на фоні відміни гормональної терапії. Шкірний та нирковий синдроми у дівчинки слабо контролювались щадним режимом, кортикостероїдами, тому додатково була призначена нефропротекторна (енап 5 мг/добу) та імуносупресивна терапія (плаквеніл). У подальшому плаквеніл було відмінено через відсутність ефекту, оскільки сечовий синдром у вигляді помірної протеїнурії та еритроцитурії зберігався.

Спостереження за дівчинкою протягом 5 років показало періодичні загострення, особливо на фоні респіраторних інфекцій, які найчастіше супроводжувалися помірними висипаннями на шкірі та змінами в аналізах сечі: протеїнурія 0,045–0,37 г/л; еритроцитурія від 3–5 до 50–60 еритроцитів у полі зору. Артеріальний тиск утримується в межах норми. Дівчинка продовжує отримувати енап по 5 мг на день. Протягом останніх 2 років загострення з боку нирок значно рідші, позаренальні прояви відсутні, функція нирок не порушена. За останній рік шкірних висипань не спостерігали.

Дискусія

Перебіг геморагічного імунглобулін-А-васкуліту може бути як легким, з ураженням лише шкірних покривів, що не потребує медикаментозного втручання, так і тяжким, тривалим, рецидивуючим — при залученні шлунково-кишкового тракту та нирок. Тяжкість стану найчастіше буває зумовлена нирковим синдромом, хоча саме абдомінальний біль зазвичай порушує самопочуття дитини.

Особливістю наведеного клінічного випадку є бурхливий, гострий початок захворювання — з вираженого абдомінального синдрому з блюванням, який передував появі висипань. Загалом абдомінальний синдром найчастіше з'являється в перший тиждень від початку висипань, хоча у 10 % випадків він може передувати іншим проявам васкуліту [12], у тому числі висипанням, як було у нашої пацієнтки. Ускладненнями абдомінального синдрому може бути інвагінація, кишкова кровотеча, перфорація, перитоніт [1, 3]. У нашому випадку мала місце шлункова кровотеча в дебюті хвороби після введення гепарину та кишкова кровотеча при рецидиві хвороби на фоні відміни кортикостероїдів. Ранній абдомінальний синдром з розвитком шлункової кровотечі під час проведення гепаринізації певною мірою був пов'язаний із скомпрометованою травною системою у пацієнтки до початку цієї хвороби. Використання кортикостероїдів полегшувало симптоми, особливо абдомінальний синдром, проте не вплинуло на клінічний перебіг імунглобулін-А-васкуліту, на що вказують і інші спостереження [9].

Ураження нирок у вигляді гломерулонефриту спостерігається у 20–80 % хворих [1, 3, 4]. Найчастіше він має доброякісний характер, і лише в 10 % дітей може мати тяжкі ускладнення. Виділяють фактори ризику ураження нирок [13], із яких у нашої пацієнтки спостерігались тяжкі гастроінтестинальні прояви (абдомінальний біль, шлунково-кишкова кровотеча) та персистуюча і рецидивуюча пурпура.

Персистуюче запалення нирок, якщо його вчасно не діагностувати, може прогресувати до тривалого пошкодження нирок і рубців [4]. Однак ознаки нефриту при цьому виді васкуліту зазвичай обмежуються змінами сечі без клінічних симптомів у дітей з нормальним артеріальним тиском і функцією нирок, і пацієнт може одужати без лікування [4]. Доведено, що довгостроковий ризик порушення функції нирок у пацієнтів з незначними порушеннями сечі є низьким (1,6 %) [14], але він значно зростає у дітей з нефротичним та/або нефритичним синдромом (до 19,5 %) [14, 15]. Ризик прогресування до хро-

нічної хвороби нирок залежить від відсотка півмісяцевих утворень: якщо при реальній біопсії півмісяцевий гломерулонефрит > 50 %, то ризик прогресування становить від 5 до 20 % [4].

Лікування гломерулонефриту у пацієнтів з імунглобулін-А-васкулітом може бути викликом для лікаря. Вітчизняна практика і протоколи вказують на необхідність використання прямих антикоагулянтів у поєднанні з антиагрегантами; застосування амінохінолінових препаратів, глюкокортикоїдів, імуносупресивної терапії при частих рецидивах і високій активності [3, 16]. Наш досвід показав низьку ефективність прямих антикоагулянтів у дебюті хвороби і навіть виникнення шлункової кровотечі на фоні їх прийому; малоефективні були також амінохінолінові препарати.

Європейські консенсусні рекомендації щодо лікування імунглобулін-А-васкуліту — ініціатива SHARE [4] — передбачають використання як препарату першої лінії перорального преднізолону у пацієнтів з легким нефритом, перорального преднізолону та/або пульс-терапії метилпреднізолоном — при помірному нефриті, циклоспорину з пульс-терапією метилпреднізолоном та/або пероральним преднізолоном — при тяжкому нефриті. Імуносупресивна терапія азатиоприном, мікофенолату мофетиллом чи циклоспорином розглядається як друга лінія у пацієнтів з нефритом на фоні імунглобулін-А-васкуліту після біопсії нирки. Інгібітори АПФ рекомендовано використовувати для запобігання вторинному пошкодженню нирок у пацієнтів зі стійкою протеїнурією.

Профілактичне лікування кортикостероїдами для запобігання розвитку нефриту при імунглобулін-А-васкуліті не показане [17], оскільки контрольовані дослідження свідчать, що у пацієнтів, які отримували гормональну терапію на ранній стадії захворювання, ураження нирок розвивалося так само часто, як і у тих, хто не отримував. Лікування кортикостероїдами також не дозволило запобігти розвитку гломерулонефриту у нашої пацієнтки.

Таким чином, наведений клінічний випадок підтверджує, що перебіг імунглобулін-А-васкуліту може бути тривалим, з частими рецидивами шкірних проявів, абдомінального синдрому, трансформацією у гломерулонефрит навіть за наявності лише помірної еритроцитурії і протеїнурії. Шкірні симптоми та сечовий синдром (гематурію, протеїнурію) не завжди повністю вдається контролювати за допомогою терапії першої лінії, що завжди потребує виваженого рішення щодо ескалації лікування з урахуванням даних біопсії, функції нирок та вираженості протеїнурії. Ренопротекція інгібіторами АПФ чи блокаторами рецепторів ангіотензину може запобігти вторинному пошкодженню нирок.

Впровадження європейських рекомендацій з лікування імунглобулін-А-васкуліту, у тому числі з нефритом, дозволить уніфікувати підходи до ведення пацієнтів, вчасно діагностувати ураження нирок та проводити відповідні лікувальні заходи залежно від ступеня тяжкості нефриту.

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

Список літератури

1. Cassidy J.T., Petty R.E. Leukocytoclastic vasculitis. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 2006. P. 496–501.
2. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F., et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013. № 65(1). P. 1–11. doi: 10.1002/art.37715.
3. Боярчук О., Сагаль І. Геморагічний (IgA) васкуліт у дітей — сучасний погляд на проблему. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. № 7–8. С. 25–29.
4. Ozen S., Marks S.D., Brogan P., Groot N., de Graeff N., Avcin T., et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis — the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2019. 58(9). P. 1607–1616. doi: 10.1093/rheumatology/kez041.
5. Leung A.K.C., Barankin B., Leong K.F. Henoch-Schönlein Purpura in Children: An Updated Review. *Curr. Pediatr. Rev*. 2020. № 16(4). P. 265–276. doi: 10.2174/1573396316666200508104708.
6. Ngu K., Robson K.J., Goodman D.J. Henoch-Schönlein purpura following *Yersinia enterocolitica* infection. *Med. J. Aust*. 2017. № 6. P. 60. doi: 10.5694/mja16.00222.
7. Boyarchuk O., Mochulska O., Komorovsky R. Diagnosis and management of pharyngitis in children: a survey study in Ukraine. *GERMS*. 2021. № 11(3). P. 363–371. doi: 10.18683/germs.2021.1273.
8. Boyarchuk O., Kuka A., Yuryk I. Clinical and autoantibody phenotypes of juvenile dermatomyositis. *Reumatologia/Rheumatology*. 2022. № 60(4). P. 281–291. doi: 10.5114/reum.2022.119045.
9. Boyarchuk O., Predyk L., Yuryk I. COVID-19 in patients with juvenile idiopathic arthritis: frequency and severity. *Reumatologia*. 2021. № 59(3). P. 197–199. DOI: 10.5114/reum.2021.107590.
10. Hoskins B., Keeven N., Dang M., Keller E., Nagpal R. A Child with COVID-19 and Immunoglobulin A Vasculitis. *Pediatr. Ann*. 2021. № 50(1). e44–e48. doi: 10.3928/19382359-20201211-01.
11. Ozen S., Ruperto N., Dillon M.J., Bagga A., Barron K., Davin J.C. et al. EULAR/PRReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2006. № 65(7). P. 936–41. doi: 10.1136/ard.2005.046300.
12. Jauhola O., Ronkainen J., Koskimies O., Ala-Houhala M., Arikoski P., Hölttä T., et al. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schönlein purpura: a 6-month prospective study. *Arch. Dis. Child*. 2010. № 95. P. 871–876. doi: 10.1136/adc.2009.167874.
13. Chan H., Tang Y.L., Lv X.H., Zhang G.F., Wang M., Yang H.P. et al. Risk Factors Associated with Renal Involvement in Childhood Henoch-Schönlein Purpura: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016. № 11(11). e0167346. doi: 10.1371/journal.pone.0167346.
14. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch. Dis. Child*. 2005. № 90(9). P. 916–920. doi: 10.1136/adc.2005.074641.
15. Butani L., Morgenstern B.Z. Long-term outcome in children after Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2007. № 46(6). P. 505–11. doi: 10.1177/0009922806298896.
16. Марушко Т.В., Корнева В.В., Кульчицька Є.Б. Геморагічний васкуліт у дітей: особливості діагностики та лікування на сучасному етапі. *Дитячий лікар*. 2019. № 1 (64). С. 16–22.
17. Dudley J., Smith G., Llewelyn-Edwards A., Bayliss K., Pike K., Tizard J. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *Arch. Dis. Child*. 2013. № 98(10). P. 756–63. doi: 10.1136/archdischild-2013-303642.

Отримано/Received 08.10.2022

Рецензовано/Revised 16.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 25.10.2022 ■

Information about authors

V.O. Synytska, MD, PhD, Associate Professor, Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: sinitska@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5746-109X>

O. Boyarchuk, Professor, MD, PhD, DSc, Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: boyarchuk@tdmu.edu.ua; tel. +380 (68) 621 82 48; <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>

O.I. Greh, Head of Pediatric Department № 1, Ternopil Regional Children's Hospital, Sakharova, 2a, Ternopil, Ukraine, 46000

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.O. Synytska¹, O.R. Boyarchuk¹, O.I. Greh²

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

²Ternopil Regional Children's Clinical Hospital, Ternopil, Ukraine

A clinical case of a complicated course of immunoglobulin A vasculitis with long-term nephritis: peculiarities of treatment

Abstract. Immunoglobulin A vasculitis is the most common systemic vasculitis in children. Its course can be mild, involving only the skin and not requiring medical intervention, as well as severe, recurrent, long-lasting — when the gastrointestinal tract and kidneys are involved. Nephritis is the most often cause the disease severity, although abdominal pain usually affects the well-being of the child. We present a clinical case of immunoglobulin A vasculitis in a 6-year-old girl who had an acute onset with severe abdominal syndrome and vomiting that preceded the appearance of the rash. The use of direct anticoagulants led to gastric bleeding. Treatment with corticosteroids had a positive effect on the abdominal syndrome, but did not prevent the development of kidney injury with hematuria and moderate proteinuria. Nephritis had a stable persistent course. Recurrences of rashes and abdominal pain were observed. Long-term corticosteroid therapy and renoprotection using angiotensin-converting enzyme inhibitors allowed partial control of the disease. The pre-

sented clinical case confirms that the course of immunoglobulin A vasculitis can be long, with frequent relapses of skin manifestations, abdominal syndrome, transformation into glomerulonephritis, even in the presence of only moderate hematuria and proteinuria. Skin manifestations and nephritis cannot be always completely controlled by the first-line therapy, which requires a balanced decision regarding the escalation of treatment, taking into account biopsy data, kidney function, and severity of proteinuria. Renoprotection with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers can prevent secondary kidney injury. The implementation of European guidelines in the treatment of immunoglobulin A vasculitis, including that associated with nephritis, will allow unifying the approaches to patient management, detecting kidney damage timely and carrying out appropriate treatment measures.

Keywords: immunoglobulin A vasculitis; Henoch-Schönlein purpura; abdominal syndrome; nephritis

Механізми дії екстрацелюлярних мікроРНК

Резюме. У науковому огляді наведено механізми дії екстрацелюлярних мікроРНК. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library. Автори надають інформацію, що мікроРНК генеруються клітинами-продуцентами, а потім упаковуються в екстрацелюлярні везикули й поставляються в інші клітини функціонально активними структурами. Позаклітинні везикули переносять мікроРНК паракринним і ендокринним способом. Підкреслено, що механізм дії екстрацелюлярних мікроРНК залежить від їх асоціації з екстрацелюлярними везикулами. МікроРНК, що асоційовані з екстрацелюлярними везикулами, поглинаються клітинами і діють як внутрішньоклітинні мікроРНК. Асоційовані й неасоційовані з екстрацелюлярними везикулами мікроРНК, взаємодіючи зі специфічними рецепторами, індують активацію внутрішньоклітинних сигнальних, найчастіше прозапальних шляхів. Екстрацелюлярні везикули взаємодіють з мембраною клітини-реципієнта через їх поверхневі протеїни ліганд-рецепторним способом. Наведено, що специфічні протеїни екстрацелюлярних везикул, такі як білки комплексу МНС I і II типу, рецептори трансферину й тетраспаніни, індують порушення деяких сигнальних шляхів клітин-мішеней. Науковці вважають, що екзосоми й екзосомні поглинаються клітинами-реципієнтами за допомогою клатрин-залежного ендоцитозу, фагоцитозу і/або макропіноцитозу. Після доставки в клітини-мішені мікроРНК регулюють трансляцію їх генів-мішеней. Вважають, що екстрацелюлярні везикули, які циркулюють у сироватці крові здорових людей, мають антифіброгену дію і містять мікроРНК, які пригнічують активність HSC або пошкоджених гепатоцитів. Науковці вважають, що рецептор-незалежне проникнення вірусу гепатиту С у гепатоцити може здійснюватися за допомогою екзосом. Екзосомні мікроРНК і не пов'язані з екзосомами мікроРНК здатні зв'язуватися з певними клітинними рецепторами й активувати асоційовані з ними внутрішньоклітинні сигнальні шляхи.

Ключові слова: мікроРНК; екстрацелюлярні везикули; вірус гепатиту С; гепатоцити; огляд

Вступ

МікроРНК генеруються клітинами-продуцентами, а потім упаковуються в екстрацелюлярні везикули (EV) і функціонально активними структурами поставляються в інші клітини. Позаклітинні везикули переносять мікроРНК паракринним і ендокринним способом [3, 12, 42].

Механізм дії екстрацелюлярних мікроРНК залежить від їх асоціації з EV. МікроРНК, що асоційовані з EV, поглинаються клітинами і справляють свою дію як внутрішньоклітинні мікроРНК. Асоційовані й неасоційовані з EV мікроРНК, взаємодіючи зі специфічними рецепторами, індують активацію внутрішньоклітинних сигнальних, найчастіше прозапальних шляхів.

Клітини печінки вивільняють широкий спектр мікроРНК. Так, продемонстровано, що гепатоцити незалежно від типу ураження печінки вивільняють у досить високій кількості miR-122, і підвищення екстрацелюлярної концентрації miR-122 супроводжується зниженням її вмісту в тканині печінки [35]. До того ж вибір шляху вивільнення miR-122 з гепатоцитів залежить від ушкоджуючого чинника. Вірус-опосередковане або алкоголь-індуковане ураження печінки індукуює вивільнення miR-122 з екзосомами [41], у той час як у пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК) спостерігається низький рівень представництва miR-122 в екзосомах [31]. Вважають, що низький рівень miR-122 в екзосомах у пацієнтів із ГЦК, імовірно, обумовлений

високою активністю захоплення miR-122 клітинами пухлини [2]. На відміну від даних станів під час ураження печінки, що індуковане дією ліків (drug-induced liver injury — LIDI), рівень циркулюючих miR-122 не залежить від вивільнення екзосом [1].

Вплив EV-асоційованих мікроРНК на гени-мішені клітин-реципієнтів

Екстрацелюлярні везикули взаємодіють з мембраною клітини-реципієнта через їх поверхневі протеїни ліганд-рецепторним способом. Специфічні протеїни EV, такі як білки комплексу МНС I і II типу, рецептори трансферину й тетраспаніни, індукують порушення деяких сигнальних шляхів клітин-мішеней [40]. Так, екзосоми в ролі ліганда, що взаємодіє з клітинними рецепторами, використовують тетраспаніни, зокрема CD63. Основними розпізнаючими EV рецепторами клітин печінки вважають інтегрини ($\alpha\beta 3$, $\alpha 5\beta 1$) і гепарансульфатні протеоглікани (heparan sulfate proteoglycans — HSPG) [7, 9, 10, 39].

Екзосоми й екзосоми поглинаються клітинами-реципієнтами за допомогою клатрин-залежного ендоцитозу, фагоцитозу і/або макропіноцитозу. Після доставки в клітини-мішені мікроРНК регулюють трансляцію їх генів-мішеней [36].

Особливості функціонування екзосом подані на рис. 1.

Розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) супроводжується збільшенням концентрації EV, що несуть miR-122 і miR-192, і чим вище їх концентрація, тим вище вираженість тяжкості захво-

рювання. Продемонстровано, що пряма трансфекція miR-192 у HSC підсилює експресію генів, що беруть участь у розвитку фіброзу печінки [19].

Екзосоми, які вивільнені з арсеніт-трансформованих людських епітеліальних (L-02) клітин печінки, переносять miR-155 до цитоплазматичного континууму нормальних L-02 клітин і епітеліальних клітин печінки THLE-3 (transformed human liver epithelial 3). Транслоковані miR-155 сприяють активації фактора транскрипції NF- κ B і, як наслідок, продукції IL-6 або IL-8 клітинами-реципієнтами [5].

Вважають, що EV, які циркулюють у сироватці крові здорових людей, мають антифіброгенну дію і містять мікроРНК, які пригнічують активність HSC або пошкоджених гепатоцитів. Активований фенотип HSC людини пригнічується введенням EV здорових людей, які містять високі концентрації miR-34c, miR-151-3p, miR-483-5p або miR-532-5p [6].

Цікавим є те, що EV хворих із хронічним гепатитом С містять високі концентрації miR-122, яка підсилює реплікацію вірусу HCV у клітинах реципієнтів. Рецептор-незалежне проникнення вірусу HCV у гепатоцити може здійснюватися за допомогою екзосом. Примітно, що РНК вірусу HCV, що міститься в EV, колокалізована з miR-122, AGO2 і шапероном HSP90. Інгібування miR-122 пригнічує EV-опосередковану передачу вірусів гепатиту С у неінфіковані гепатоцити [4]. У той же час EV-асоційовані мікроРНК miR-199a і miR-145, згенеровані мезенхімальними стовбуровими клітинами, інгібують реплікацію вірусу [28]. Слід зазначити, що

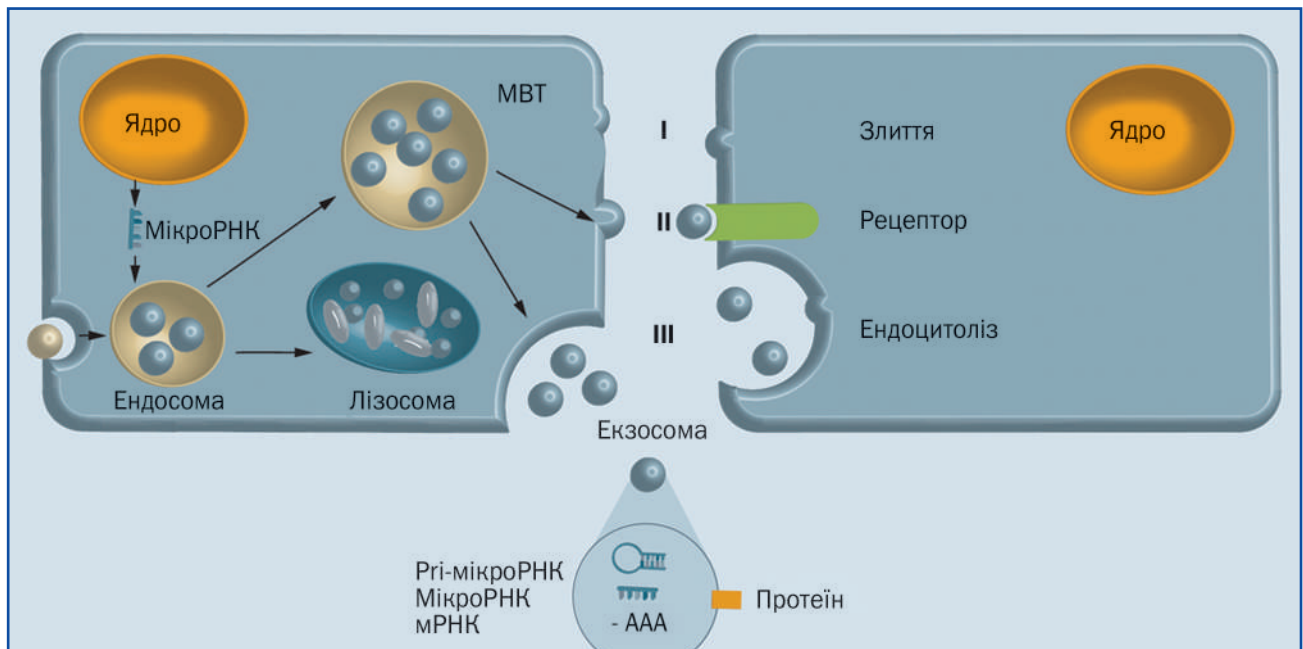


Рисунок 1. Функціонування екзосом і механізми дії екстрацелюлярних мікроРНК [38]

Примітки: екзосоми формуються з ендосом. Утворення ендосом пов'язане зі злиттям везикул, що обумовлене виникаючими інвагінаціями мембран клітин, частина ендосом деградує під дією лізосом; збережені ендосоми перетворюються на мультівезикулярні тільця (МВТ), які переміщуються до цитоплазматичної мембрани й вивільняються з клітини в екстрацелюлярний простір у вигляді екзосом. Екзосоми взаємодіють з клітинами-реципієнтами за допомогою: 1) злиття з їх цитоплазматичною мембраною з подальшим вивільненням у внутрішній континуум клітини мікроРНК, мРНК, протеїнів і інших своїх компонентів; 2) зв'язування з рецепторами; 3) поглинання екзосом шляхом клатрин-опосередкованого ендоцитозу, фагоцитозу, макропіноцитозу.

EV, які отримані з ендотеліальних клітин печінки людини, пригнічують реплікацію вірусу HCV за рахунок активації продукції інтерферонів III типу [16].

Клітини гепатоцелюлярної карциноми поширюють з EV цілий спектр мікроРНК, які відіграють визначальну роль у розвитку захворювання (табл. 1).

Автори на підставі результатів мережевого аналізу 108 генів з використанням програми String 8.3 встановили, що основним регульованим компонентом даних мікроРНК є кіназа-1, що активується трансформуючим фактором росту (transforming growth factor- β activated kinase-1 — TAK1). Фактор TAK1 є інгібітором гепатокарциногенезу, а його відсутність *in vivo* асоційована зі спонтанним розвитком раку печінки. Також TAK1 може справляти прямий вплив на прогресування раку, репресуючи ген зворотної теломеразної транскриптази. Takayuki Kogure та співавтори [18] стверджують, що модуляція експресії TAK1, опосередкована екзосомними мікроРНК (exomiR), являє собою один з ключових механізмів прогресування пухлини, який не залежить від клональної проліферації.

Дерегуляція екзосомальних мікроРНК відіграє важливу роль у прогресуванні гепатоканцерогенезу. У 2020 році Q. Lin та співавтори [22] у своєму дослідженні доводили, що екзосоми як медіатори беруть участь у модулюванні профілів мікроРНК у клітинах раку печінки після індукції епітеліально-мезенхімального переходу й метастазування. Високопродуктивне секвенування мікроРНК і мРНК в екзосомах показало 119 посиленних і 186 знижених мікроРНК і 156 посиленних і 166 знижених послідовностей мРНК в екзо-ЕМТ-Нер3В порівняно з контрольним екзо-Нер3В. Найбільш диференційовано експресовані мікроРНК і цільові послідовності мРНК були перевірені за допомогою RT-qPCR. На основі відомих мішеней мікроРНК для певних послідовностей мРНК вони припустили, що GADD45A регулюється мікроРНК-374a-5р. Інгібування miR-374a-5р у клітинах Нер3В привело до появи екзосом, які пригнічували проліферацію, міграцію та інвазію клітин гепатоцелюлярної карциноми.

Таблиця 1. МікроРНК, що експресуються виключно в екзосомах, які отримані з людських ГЦК клітин Нер3В [18]

МікроРНК	Індекс експресії
miR-584	165,8
miR-517c	39,8
miR-378	38,2
miR-520f	36,4
miR-142-5p	20,3
miR-451	18,4
miR-518d	13,1
miR-215	12,4
miR-376a	12,4
miR-133b	8,3
miR-367	7,4

Вплив екстрацелюлярних мікроРНК на рецептори клітин

Екзосомні мікроРНК і не пов'язані з екзосомами мікроРНК здатні зв'язуватися з певними клітинними рецепторами (miRceptor) і активувати асоційовані з ними внутрішньоклітинні сигнальні шляхи [13]. У 2008 році Muller Fabbri та співавтори [14] продемонстрували, що секретовані пухлинними клітинами exomiR зв'язуються й активують внутрішньоклітинні TLR7 і TLR8. Автори показали, що циркулюючі miR-21 і miR-29a, які асоційовані з розвитком раку легень, безпосередньо взаємодіючи з TLR7 і TLR8, збуджують TLR-опосередкований NF-κB-асоційований сигнальний шлях, сприяючи посиленню секреції прометастатичних і прозапальних цитокінів TNF-α і IL-6. У тому ж році S.M. Lehmann та співавтори [20] показали, що позаклітинна мікроРНК let-7 взаємодіє з TLR7 імунних клітин і нейронів. Yan Feng та співавтори [15] продемонстрували, що miR-34a, miR-122, miR-133a, miR-142, miR-146a і miR-208a індукують продукцію прозапальних цитокінів через активацію рецептора TLR7.

Внутрішньоклітинні рецептори TLR при взаємодії з мікроПНК розпізнають GU-багатий мотив послідовності молекули мікроПНК (GUUG для miR-21, GGUU для miR-29a і GUUGUGU для let-7b) [8].

Shashi Bala та співавтори [1] показали, що TLR4 цитоплазматичної мембрани й ендосомальні TLR9 гепатоцитів взаємодіють з miR-122, miR-155, обумовлюючи прозапальну відповідь даних клітин. Зокрема, встановлено, що мімікратори let-7b і miR-155-3p активують продукцію IL-6, TNF- α і SERPINE1 макрофагами і моноцитами [24].

Особливий інтерес становить дослідження ролі екзосом у розвитку запалення й фіброзу при гострому ураженні печінки, що проведене Wonhyo Seo та співавторами [30]. Автори продемонстрували, що введення експериментальним тваринам екзосом гепатоцитів, які оброблені чотирихлористим вуглецем, призводить до збільшення продукції прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-17A, IL-23) у мишей дикого типу, але не в мишей з нокаутним геном Tlr3. Дефіцит рецепторів TLR3 на клітинах HSC сприяє зменшенню продукції IL-17A γ DT-клітинами, а також активності фіброзу печінки. Вважають, що серед ехomiR пошкоджених гепатоцитів знаходяться специфічні мікроРНК, які здатні активувати TLR3 прозапальних клітин.

Захворювання печінки, що пов'язані з екстрацелюлярними мікроРНК і асоційовані з ними

Високий рівень екстрацелюлярних мікроРНК ідентифікований при деяких захворюваннях печінки (табл. 2).

Висновки

Отже, механізм дії екстрацелюлярних мікроРНК залежить від їх асоціації з екстрацелюлярними везикулами. МікроРНК генеруються клітинами-продуцентами, а потім упаковуються в екстрацелюлярні везикули й поставляються в інші клітини функціонально актив-

Таблиця 2. Зміни вмісту екстрацелюлярних мікроРНК у сироватці крові в людини і тварин при захворюваннях печінки

МікроРНК	Організм	Захворювання	Джерело
Підвищення концентрації			
miR-21	Людина	Хронічний гепатит В	[38]
miR-12 miR-134 miR-424e3p miR-629e5p	Людина	Хронічний гепатит С	[43]
miR-20a-5p miR-30c miR-122-5p miR-146a miR-150-5p miR-222-3p miR-378a-3p			[29]
miR19a			[11]
miRNA-122 miR-192	Миші	Експериментальна жирова хвороба печінки	[27]
miR-122	Людина, миші	Алкоголь-індукований гепатит	[42]
miR-122	Миші		[1]
miR-155			[26]
miRNA-30amiRNA-122	Миші		
miRNA-192			
miR214	Миші	Фіброз печінки	[33]
miR-451a miR-642-3p	Людина	Первинний біліарний цироз	[38]
miR-21	Людина	Гепатобластома	[23]
miR-21	Людина	Гепатоцелюлярна карцинома	[37]
let-7a miR-26a miR-221			[21]
miR-18a miR-221 miR-222 miR-224			[31]
miR-92a			[25]
Зниження концентрації			
miRNA-34a miRNA-34b miRNA-34c	Людина	Гепатобластома	[17]
miR-9-3p	Людина	Гепатоцелюлярна карцинома	[34]
miR-101 miR-106b miR-122 miR-195			[31]
miR-198			[42]
miR-718			[32]

ними структурами. Позаклітинні везикули переносять мікроРНК паракринним і ендокринним способом. МікроРНК, що асоційовані з екстрацелюлярними везикулами, поглинаються клітинами і діють як внутрішньоклітинні мікроРНК. Асоційовані і неасоційовані з екстрацелюлярними везикулами мікроРНК, взаємодіючи зі специфічними рецепторами, індукують активацію внутрішньоклітинних сигнальних, найчастіше прозапальних шляхів. Високий рівень екстрацелюлярних мікроРНК ідентифікований при таких захворюваннях печінки, як хронічний гепатит В, хронічний гепатит С, алкоголь-індукований гепатит, первинний біліарний цироз, гепатобластома, гепатоцелюлярна карцинома.

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

Список літератури

1. Bala S., Petrasek J., Mundkur S. et al. Circulating microRNAs in exosomes indicate hepatocyte injury and inflammation in alcoholic, drug-induced, and inflammatory liver diseases. *Hepatology*. 2012 Nov. 56(5). 1946-57. doi: 10.1002/hep.25873.
2. Basu S., Bhattacharyya S.N. Insulin-like growth factor-1 prevents miR-122 production in neighbouring cells to curtail its intercellular transfer to ensure proliferation of human hepatoma cells. *Nucleic Acids Res*. 2014 Jun. 42(11). 7170-85. doi: 10.1093/nar/gku346.
3. Beuzelin D., Kaefter B. Exosomes and miRNA-Loaded Biomimetic Nanovehicles, a Focus on Their Potentials Preventing Type-2 Diabetes Linked to Metabolic Syndrome. *Front. Immunol*. 2018. 9. 2711. doi: 10.3389/fimmu.2018.02711.
4. Bukong T.N., Momen-Heravi F., Kodys K. et al. Exosomes from hepatitis C infected patients transmit HCV infection and contain replication competent viral RNA in complex with Ago2-miR122-HSP90. *PLoS Pathog*. 2014 Oct 2. 10(10). e1004424. doi: 10.1371/journal.ppat.1004424.
5. Chen C., Luo F., Liu X. et al. NF- κ B-regulated exosomal miR-155 promotes the inflammation associated with arsenite carcinogenesis. *Cancer Lett*. 2017 Mar 1. 388. 21-33. doi: 10.1016/j.canlet.2016.11.027.
6. Chen L., Chen R., Kemper S. et al. Therapeutic effects of serum extracellular vesicles in liver fibrosis. *J. Extracell. Vesicles*. 2018 Apr 17. 7(1). 1461505. doi: 10.1080/20013078.2018.1461505.
7. Chen L., Brigstock D.R. Integrins and heparan sulfate proteoglycans on hepatic stellate cells (HSC) are novel receptors for HSC-derived exosomes. *FEBS Lett*. 2016 Dec. 590(23). 4263-4274. doi: 10.1002/1873-3468.1.
8. Chen X., Liang H., Zhang J. et al. microRNAs are ligands of Toll-like receptors. *RNA*. 2013 Jun. 19(6). 737-9. doi: 10.1261/rna.036319.112.
9. Christianson H.C., Svensson K.J., van Kuppevelt T.H. et al. Cancer cell exosomes depend on cell-surface heparan sulfate proteoglycans for their internalization and functional activity. *Proc. Natl Acad. Sci USA*. 2013 Oct 22. 110(43). 17380-5. doi: 10.1073/pnas.1304266110.
10. Christianson H.C., Belting M. Heparan sulfate proteoglycan as a cell-surface endocytosis receptor. *Matrix Biol*. 2014 Apr. 35. 51-5. doi: 10.1016/j.matbio.2013.10.004.
11. Devhare P.B., Sasaki R., Shrivastava S. et al. Exosome-Mediated Intercellular Communication between Hepatitis C Virus-Infected Hepatocytes and Hepatic Stellate Cells. *J. Virol*. 2017 Feb 28. 91(6). pii: e02225-16. doi: 10.1128/JVI.02225-16.
12. Du Y., Du S., Liu L., Gan F., Jiang X., Wangrao K., Lyu P., Gong P., Yao Y. Radiation-Induced Bystander Effect can be Transmitted Through Exosomes Using miRNAs as Effector Molecules. *Radiat. Res*. 2020 July 8. 194(1). 89-100. doi: <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00019.1>.
13. Fabbri M. MicroRNAs and miReceptors: a new mechanism of action for intercellular communication. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci*. 2018 Jan 5. 373(1737). pii: 20160486. doi: 10.1098/rstb.2016.0486.
14. Fabbri M., Garzon R., Andreeff M. et al. MicroRNAs and non-coding RNAs in hematological malignancies: molecular, clinical and therapeutic implications. *Leukemia*. 2008 Jun. 22(6). 1095-105. doi: 10.1038/leu.2008.30.
15. Feng Y., Zou L., Yan D. et al. Extracellular MicroRNAs Induce Potent Innate Immune Responses via TLR7/MyD88-Dependent Mechanisms. *J. Immunol*. 2017 Sep 15. 199(6). 2106-2117. doi: 10.4049/jimmunol.1700730.
16. Giugliano S., Kriss M., Golden-Mason L. et al. Hepatitis C virus infection induces autocrine interferon signaling by human liver endothelial cells and release of exosomes, which inhibits viral replication. *Gastroenterology*. 2015 Feb. 148(2). 392-402.e13. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.040.
17. Jiao C., Jiao X., Zhu A. et al. Exosomal miR-34s panel as potential novel diagnostic and prognostic biomarker in patients with hepatoblastoma. *J. Pediatr. Surg*. 2017 Apr. 52(4). 618-624. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.070.
18. Kogure T., Lin W.L., Yan I.K. et al. Intercellular nanovesicle-mediated microRNA transfer: a mechanism of environmental modulation of hepatocellular cancer cell growth. *Hepatology*. 2011 Oct. 54(4). 1237-48. doi: 10.1002/hep.24504.
19. Lee Y.S., Kim S.Y., Ko E. et al. Exosomes derived from palmitic acid-treated hepatocytes induce fibrotic activation of hepatic stellate cells. *Sci Rep*. 2017 Jun 16. 7(1). 3710. doi: 10.1038/s41598-017-03389-2.
20. Lehmann K.A., Bass B.L. Double-stranded RNA adenosine deaminases ADAR1 and ADAR2 have overlapping specificities. *Biochemistry*. 2000 Oct 24. 39(42). 12875-84. PMID: 11041852.
21. Li Y., Xiang G.M., Liu L.L. et al. Assessment of endogenous reference gene suitability for serum exosomal microRNA expression analysis in liver carcinoma resection studies. *Mol. Med. Rep*. 2015 Sep. 12(3). 4683-91. doi: 10.3892/mmr.2015.3919.
22. Lin Q., Zhou C.R., Bai M.J., Zhu D., Chen J.W., Wang H.F., Li M.A., Wu C., Li Z.R., Huang M.S. Exosome-mediated miRNA delivery promotes liver cancer EMT and metastasis. *Am. J. Transl. Res*. 2020 Mar 15. 12(3). 1080-1095. PMID: 32269736; PMCID: PMC7137059.
23. Liu W., Chen S., Liu B. Diagnostic and prognostic values of serum exosomal microRNA-21 in children with hepatoblastoma: a Chinese population-based study. *Pediatr. Surg. Int*. 2016 Nov. 32(11). 1059-1065. Doi: 10.1007/s00383-016-3960-8.
24. Marques-Rocha J.L., Garcia-Lacarte M., Samblas M. et al. Regulatory roles of miR-155 and let-7b on the expression of inflammation-related genes in THP-1 cells: effects of fatty acids. *J. Physiol. Biochem*. 2018 May 22. doi: 10.1007/s13105-018-0629-x.
25. Masyuk A.I., Masyuk T.V., Larusso N.F. Exosomes in the pathogenesis, diagnostics and therapeutics of liver diseases. *J. Hepatol*. 2013 Sep. 59(3). 621-5. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.028.
26. Momen-Heravi F., Saha B., Kodys K. et al. Increased number of circulating exosomes and their microRNA cargos are potential novel biomarkers in alcoholic hepatitis. *J. Transl. Med*. 2015 Aug 12. 13. 261. doi: 10.1186/s12967-015-0623-9.
27. Povero D., Eguchi A., Li H. et al. Circulating extracellular vesicles with specific proteome and liver microRNAs are potential biomarkers

for liver injury in experimental fatty liver disease. *PLoS One*. 2014 Dec 3. 9(12). e113651. doi: 10.1371/journal.pone.0113651.

28. Qian X., Xu C., Fang S. et al. Exosomal MicroRNAs Derived From Umbilical Mesenchymal Stem Cells Inhibit Hepatitis C Virus Infection. *Stem. Cells Transl. Med.* 2016 Sep. 5(9). 1190-203. doi: 10.5966/sctm.2015-0348.

29. Santangelo L., Bordon V., Montaldo C. et al. Hepatitis C virus direct-acting antivirals therapy impacts on extracellular vesicles microRNAs content and on their immunomodulating properties. *Liver Int.* 2018 Jan 22. doi: 10.1111/liv.13700.

30. Seo W., Eun H.S., Kim S.Y. et al. Exosome-mediated activation of toll-like receptor 3 in stellate cells stimulates interleukin-17 production by $\gamma\delta$ T cells in liver fibrosis. *Hepatology*. 2016 Aug. 64(2). 616-31. doi: 10.1002/hep.28644.

31. Sohn W., Kim J., Kang S.H. et al. Serum exosomal microRNAs as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma. 2015 Sep 18. 47. e184. doi: 10.1038/emm.2015.68.

32. Sugimachi K., Matsumura T., Hirata H. et al. Identification of a bona fide microRNA biomarker in serum exosomes that predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Br. J. Cancer*. 2015 Feb 3. 112(3). 532-8. doi: 10.1038/bjc.2014.621.

33. Szabo G., Momen-Heravi F. Extracellular vesicles in liver disease and potential as biomarkers and therapeutic targets. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017 Aug. 14(8). 455-466. doi: 10.1038/nrgastro.2017.71.

34. Tang J., Li Y., Liu K. et al. Exosomal miR-9-3p suppresses HBGF-5 expression and is a functional biomarker in hepatocellular carcinoma. *Minerva Med.* 2018 Feb. 109(1). 15-23. doi: 10.23736/S0026-4806.17.05167-9.

35. Thakral S., Ghoshal K. miR-122 is a unique molecule with great potential in diagnosis, prognosis of liver disease, and therapy both as

miRNA mimic and antimir. *Curr. Gene Ther.* 2015. 15(2). 142-50. Doi: 10.2174/1566523214666141224095610. PMID: 25537773.

36. Tkach M., Théry C. Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go. *Cell*. 2016 Mar 10. 164(6). 1226-1232. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.043.

37. Wang H., Hou L., Li A. et al. Expression of serum exosomal microRNA-21 in human hepatocellular carcinoma. *Biomed. Res. Int.* 2014. 2014. 864894. doi: 10.1155/2014/864894.

38. Wang S., Wang J.Q., Lv X.W. Exosomal miRNAs as biomarkers in the diagnosis of liver disease. *Biomark. Med.* 2017 May. 11(6). 491-501. doi: 10.2217/bmm-2017-0011.

39. Williams C., Royo F., Aizpurua-Olaizola O. et al. Glycosylation of extracellular vesicles: current knowledge, tools and clinical perspectives. *Extracell. Vesicles*. 2018 Mar 4. 7(1). 1442985. doi: 10.1080/20013078.2018.1442985.

40. Yáñez-Mó M., Siljander P.R., Andreu Z. et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J. Extracell. Vesicles*. 2015 May 14. 4. 27066. doi: 10.3402/jev.v4.27066.

41. Yang J., Li C., Zhang L., Wang X. Extracellular Vesicles as Carriers of Non-coding RNAs in Liver Diseases. *Front. Pharmacol.* 2018 Apr 24. 9. 415. doi: 10.3389/fphar.2018.00415.

42. Yu X., Odenthal M., Fries J.W. Exosomes as miRNA Carriers: Formation-Function-Future. *Int. J. Mol. Sci.* 2016 Dec 2. 17(12). pii: E2028. Doi: 10.3390/ijms17122028.

43. Zhang S., Ouyang X., Jiang X. et al. Dysregulated Serum MicroRNA Expression Profile and Potential Biomarkers in Hepatitis C Virus-infected Patients. *Int. J. Med. Sci.* 2015 Jul 16. 12(7). 590-8. doi: 10.7150/ijms.1.

Отримано/Received 03.10.2022

Рецензовано/Revised 11.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 20.10.2022 ■

Information about authors

Aleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6291-5386

Veronika Babych, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-9261-9051

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

A.E. Abaturov, V.L. Babych

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Mechanisms of action of extracellular miRNAs

Abstract. The mechanisms of action of extracellular miRNAs are given in the scientific review. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library databases. The authors state that miRNAs are generated by producer cells and then packaged in extracellular vesicles and delivered to other cells by functionally active structures. Extracellular vesicles transport miRNA in a paracrine and endocrine manner. It is emphasized that the mechanism of action of extracellular microRNAs depends on their association with extracellular vesicles. MicroRNAs associated with extracellular vesicles are taken up by cells and act as intracellular microRNAs. MicroRNAs associated and not associated with extracellular vesicles, by interacting with specific receptors, induce the activation of intracellular signaling, most often pro-inflammatory pathways. Extracellular vesicles interact with the membrane of the recipient cell through their surface proteins in a ligand-receptor manner. It is shown that specific

proteins of extracellular vesicles, such as major histocompatibility complex class I and class II proteins, transferrin receptors and tetraspanins, induce disruption of some signaling pathways of target cells. Scientists believe that exosomes and ectosomes are absorbed by recipient cells using clathrin-mediated endocytosis, phagocytosis, and/or macropinocytosis. After delivery to target cells, miRNAs regulate the translation of their target genes. Extracellular vesicles circulating in the blood serum of healthy people are believed to have antifibrogenic effects and contain miRNAs that inhibit the activity of hematopoietic stem cells or damaged hepatocytes. Scientists believe that receptor-independent penetration of the hepatitis C virus into hepatocytes can be carried out with the help of exosomes. Exosomal miRNAs and miRNAs not associated with exosomes are able to bind to certain cellular receptors and activate intracellular signaling pathways associated with them.

Keywords: microRNA; miRNA; miR; extracellular vesicles; hepatitis C virus; hepatocytes; review

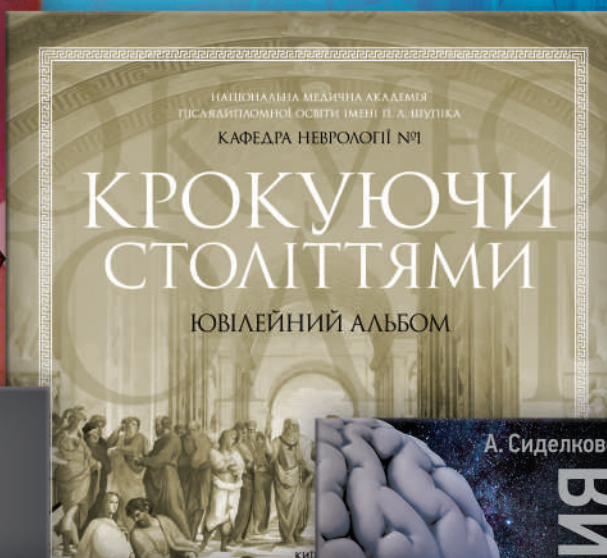
Для нотаток



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

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



АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55