

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®]

ДИТИНИ

Том 18, № 2, 2023

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 18, № 2, 2023

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ





«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

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

Том 18, № 2, 2023

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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



mif-ua.com



Open Journal System



Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 18, № 2, 2023

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

Передплатний індекс 95264



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

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

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

**З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби**

v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань
України, в яких можуть публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів
доктора і кандидата наук. Наказ МОН України
від 28.12.2019 р. № 1643. Категорія Б

Рекомендується до друку та до поширення
через мережу Інтернет рішенням ученої ради
Дніпровського державного медичного університету
від 23.02.2023 р., протокол № 6

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. 11,39
Зам. 2023-сн-128. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

а/с 74, м. Київ, 04107, Україна

E-mail: medredactor@i.ua

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

www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Абатуров Олександр Євгенович
(Дніпро, Україна)

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ, Україна)

Больбот Ю.К. (Дніпро, Україна)

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

Гнатейко О.З. (Львів, Україна)

Дегтяр В.А. (Дніпро, Україна)

Іванов Д.Д. (Київ, Україна)

Карімджанов І.А. (Узбекістан)

Крамарьов С.О. (Київ, Україна)

Кривопустов С.П. (Київ, Україна)

Крючко Т.О. (Полтава, Україна)

Леженко Г.О. (Запоріжжя, Україна)

Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)

Омельченко Л.І. (Київ, Україна)

Хайтович М.В. (Київ, Україна)

Чернишова О.Є. (Лиман, Україна)

Guggenbichler J. Peter (Німеччина)

Landrigan Philip J. (США)

Valenta Rudolf — заступник головного
редактора (Австрія)

Vasylyeva Tetyana L. (США)

Yulish Yevgeniy I. — заступник головного
редактора (Ізраїль)

Наукові консультанти

Антипкін Ю.Г. (Київ, Україна)

Аряєв М.Л. (Одеса, Україна)

Бережний В.В. (Київ, Україна)

Бондаренко І.М. (Дніпро, Україна)

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

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

© Дніпровський державний медичний університет, 2023

© Донецький національний медичний університет, 2023

© Заславський О.Ю., 2023



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 18, № 2, 2023

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

Subscription index 95264 (in Ukraine)



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

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

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

Advertising and Drug Promotion Department
v_iliyna@ukr.net

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

Order of the MES from 28.12.2019 № 1643

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 23.02.2023, Protocol № 6

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 21341-11141ПР.
Issued by the Ministry of Justice of Ukraine 09.06.2015.

Folio 60x84/8. Printer's sheet 11.39.
Order 2023-ch-128. Circulation 12 000 copies.

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

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

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

Editorial Board

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

Academic Advisor

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

Executive Secretary

Babych V.L. (Dnipro, Ukraine)

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

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

3Mict

Оригінальні дослідження

Хоменко В.Є., Ємець О.В., Волосовець О.П.,
Кривопустов С.П., Мозирська О.В.

Етіологічний спектр пневмоній у дітей у Києві,
Україна..... 8

Гендерні особливості показників якості життя,
пов'язаної зі здоров'ям, у дітей
з високим нормальним артеріальним тиском
і первинною артеріальною гіпертензією 15

Теслицький О., Колоскова О., Білоус Т., Білік Г.,
Ходоровський В., Щудрова Т.

Аналіз клінічної і параклінічної картини
в дітей із позалікарняною пневмонією
та коморбідним хронічним тонзилітом..... 23

Абатуров О., Нікуліна А.
Роль вітаміну D при метаболічно
нездоровому ожирінні в дітей 29

Прогнозування переносимості інгаляційної терапії як етап персоніфікованого підходу в лікуванні дітей, хворих на муковісцидоз 36

Клініко-математичне прогнозування результатів лікувальної фізкультури в підлітків із первинною артеріальною гіпертензією при заняттях на велотренажері 43

Снісарь В.І., Миронов Д.В.
Порівняльне дослідження знеболювальної та антистресової дії інгалаційної анестезії у дітей з онкологічною та травматологічною патологією при хірургічному лікуванні..... 49

Сорокман Т.В., Сокольник С.В., Макарова О.В.
Вплив селену на перебіг запальних
захворювань верхніх відділів
шлунково-кишкового тракту в дітей 57

Колоскова О.К., Богуцька Н.К., Власова О.В.,
Тарнавська С.І., Шахова О.О.

Окремі імунологічні біомаркери
тяжкості перебігу неонатального сепсису
в немовлят при різній запальній
відповіді організму..... 62

Contents

Original Researches

*V.E. Khomenko, O.V. Iemets, O.P. Volosovets,
S.P. Kryvopustov, O.V. Mozyrska*

Etiological spectrum of pneumonia
in children in Kyiv, Ukraine..... 8

Yu. V. Marushko, T. V. Hyshchak, T. V. Marushko,
N. G. Kostinska, O. V. Khomych

Gender characteristics of health-related
quality of life indicators in children
with high normal blood pressure
and primary hypertension 15

*O. Teslitskyi, O. Koloskova, T. Bilous, G. Bilyk,
V. Khodorovskyy, T. Shchudrova*

Analysis of clinical and paraclinical findings
in children with community-acquired
pneumonia and comorbid chronic tonsillitis 23

A. Abaturov, A. Nikulina
The role of vitamin D in metabolically
unhealthy obesity in children 29

K.V. Skriabina, S.I. Ilchenko, A.O. Fialkovska
Predicting the tolerability of inhalation therapy
as a stage of a personalized approach
in the treatment of children with cystic fibrosis 36

O.H. Ivanko, M.V. Patsera, A.V. Tovma
Clinical and mathematical prediction
of the physiotherapy results in adolescents
with primary hypertension training
on a stationary bike 43

V.I. Snisar, D.V. Myronov

Comparative study of the analgesic
and anti-stress effect of inhalation anesthesia
in children with cancer and trauma pathology
during surgical treatment 49

T. V. Sorokman, S. V. Sokolnyk, O. V. Makarova
The influence of selenium on the course
of inflammatory diseases of the upper
gastrointestinal tract in children 57

O.K. Koloskova, N.K. Bogut'ska, O.V. Vlasova,
S.I. Tarnavska, O.O. Shakhova

Some immunological biomarkers
of the severity of neonatal sepsis
in newborns depending on different
inflammatory response 62

ВОРМІЛ

НАДІЙНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ
ЕФЕКТИВНОЇ ДЕГЕЛЬМІНТИЗАЦІЇ
ТА ПРОФІЛАКТИКИ ГЕЛЬМІНТОЗІВ

з 1 року життя

ШИРОКИЙ СПЕКТР ДІЇ

Найбільш широкий
спектр дії серед
антигельмінтних
препаратів

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ

Доведена дія при
лікуванні мікст-інвазій,
коли виявляється
2 і більше паразити

ПОДВІЙНИЙ МЕХАНІЗМ ДІЇ

Висока ефективність
завдяки подвійному
механізму дії

УНІВЕРСАЛЬНІСТЬ ДІЇ

Діє як на кішкові, так і на
тканинні паразити у
формі яєць, личинок та
дорослих гельмінтів.

БЕЗПЕКА

Альбендазол -
рекомендований ВООЗ як
антигельмінтний препарат з
високим профілем безпеки



ВОРМІЛ суспензія оральна, 200 мг/5 мл; по 10 мл у флаконі; РП UA/6434/01/01 від 15.05.17.
ВОРМІЛ таблетки для жування, 400 мг, по 1 або 3 таблетки у блістері, РП UA/6434/02/01 від 19.05.17.
Препарат відпускається за рецептом. Повна інформація із застосування міститься в інструкції для
медичного застосування лікарського засобу. Лікарський засіб має протипоказання і можливі побічні
ефекти. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією.



Представництво «Мілі Хелскерс Лімітед»,
Велика Британія, в Україні: 01032, м. Київ,
бул. Т. Шевченка, 33-Б, тел. (044) 498-13-34

Review of Literature

V.O. Sklyarova, R.A. Chaikivskiy, N.V. Kotsabyn,
O.Yu. Zheleznyakov, I.T. Kishakevych

Enterobiasis as a factor for aggression
of inflammatory processes of the urinary
and lower reproductive tract in girls and
adolescents (literature review and own cases).... 70

A.E. Abaturov, V.L. Babych

The role of microRNA in the development
of liver diseases. Part 1..... 77

Practicing Physician

O.R. Boyarchuk, N.M. Yarema, H.V. Makukh

Newborn screening for severe combined immunodeficiency: lessons from a pilot study and prospects..... 83

Case Report

*V.G. Ivanova, I.G. Samoilenko, T.R. Polesova,
N.V. Shishkanova, M.V. Miroshnichenko, O.O. Dzyuba,
V.V. Krivosheeva, M.S. Momot*

Bilateral gonarthrosis as the onset of Crohn's disease in children: a clinical presentation 91

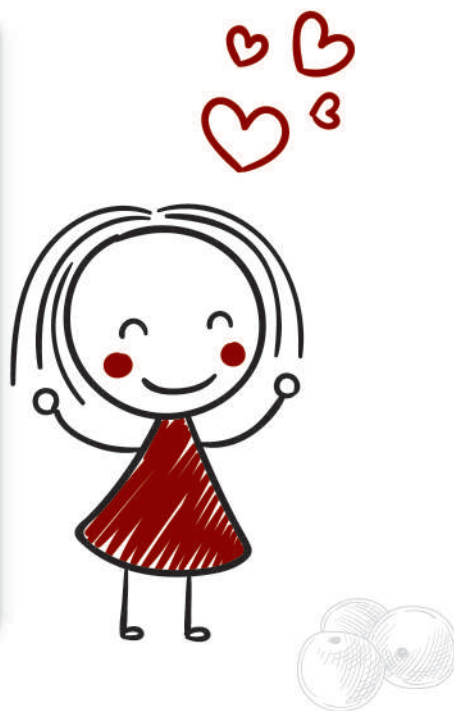
UroPak-36

УроПак-36®

СИРОП ДЛЯ ДІТЕЙ

Стандартизований екстракт журавлини у сиропі
Кожні 5 мл сиропу містять 36 мг проантоціанідинів А

Сила журавлини при ІСШ та циститі!



pH

Забезпечує кислотність сечі, несприятливу до E. Coli

Блокує адгезію E. Coli до слизової оболонки сечового міхура



Впливає на цілісність бактеріальних плівок^[1]



Для дітей від 3 років!

0%
alcohol

Не містить спирту



Приємний на смак



Приймається 1 р/д

[1] Ivanov D.D. Phytotherapy and treatment of cystitis: current trends // KIDNEYS. – 2019. – Т. 8. – No. 4. – С. 196–200.

Дієтична добавка «Уропак-36»® сироп.
Не є лікарським засобом. Без ГМО.

Інформація про дієтичну добавку «Уропак-36»® сироп призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях та симпозиумах, присвячених медичній тематиці. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами, які надають до неї доступ невизначеному колу осіб, заборонено.
Висновок ДСЄЕ No 602-123-20-3/17882 від 17.04.2018.



2020 ВИБІР
2019 СПОЖИВАЧА
2022 КОМПАНІЯ
2020 РОКУ
ПІДПРИЄМСТВО
ГАРАНТ 2021

Etiological spectrum of pneumonia in children in Kyiv, Ukraine

Abstract. *Background.* In Ukraine over the past 20 years, the incidence of pneumonia in children has increased. The aim of the study is to assess the contribution of respiratory viruses and bacteria to pneumonia in children in Ukraine. **Materials and methods.** The etiology of community-acquired pneumonia was studied in 175 children at Medical Center "Eurolab" and Clinical Hospital 2 (Kyiv, Ukraine) over 2018–2022. Viral and bacterial pathogens were detected using polymerase chain reaction, chromatographic immunoassay. **Results.** The prevalence of viral pneumonia among total cases of pneumonia was 78.9 % in Kyiv during 2018–2022. Thirty-seven (21.1 %) cases of CAP were classified as bacterial. The most common were respiratory syncytial virus (18.1 %), metapneumovirus (13 %), adenovirus (10.1 %), parainfluenza virus (10.1 %). The other causative viral agents were influenza virus type A (7.2 %), rhinovirus (5 %), bocavirus (2.9 %), SARS-CoV-2 (1.4 %) and measles virus (1.4 %). Etiological spectrum is similar to the results of studies conducted in other European countries. **Conclusions.** Respiratory viruses, particularly respiratory syncytial virus and metapneumovirus, are the major contributors to community-acquired pneumonia in children in Kyiv.

Keywords: pneumonia; children; respiratory infection; viral infection

Introduction

Pneumonia remains the leading cause of morbidity in children worldwide and accounts for 14 % of all deaths in patients under 5 years of age. In 2019, pneumonia caused the death of 740,180 children [1]. Over the past decades, there have been significant changes in the epidemiology, etiology, and clinical picture of community-acquired pneumonia (CAP) in children. The widespread implementation of vaccination against *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) and *Haemophilus influenzae* type B (HiB) has reduced the incidence of total and bacterial CAP [2].

Both the effectiveness of vaccination and an increase in the ability to detect the virus by molecular diagnostic methods have updated the understanding of CAP etiology in children. The latest studies on the etiology of pneumonia show that the proportional contribution of respiratory viral infections as causative agents of CAP has increased [2–4]. Among them the most significant are respiratory syncytial virus (RSV), influenza virus (IV), parainfluenza virus (PIV), rhinovirus (RV) and adenovirus (AdV).

Detection of CAP etiology can modify the clinical decision in children with pneumonia. First of all, antimicrobial therapy is not required for children with viral pneumonia [5, 6]. Antiviral treatment can be provided in children with CAP caused by influenza virus [5, 7]. In case of bacterial CAP, rational prescribing of antibiotics is highly important and depends on the etiology, age, local vaccination policies and resistance patterns [8].

In Ukraine, the incidence of pneumonia in children has unfortunately increased over the past 20 years [9]. The pneumococcal conjugate vaccine (PCV) is not included in the national immunization program, and vaccination coverage in the country is low. HiB vaccination is the funded program for national immunization from 2006. In the following years, HiB vaccination coverage increased and reached 87.2 % in 2021 [10]. Therefore, the study of the etiological spectrum of CAP in Ukrainian children and comparison with data from the European region are necessary for the development of effective prevention and optimization of treatment.

The purpose of this study was to assess the contribution of respiratory viruses and bacteria to pneumonia in children of Ukraine.

Materials and methods

During study period (2018–2022), in total 175 cases of CAP in children were analyzed. All of them were examined and received treatment in the Medical Center “Eurolab” and Children’s Clinical Hospital 2 in Kyiv, Ukraine.

CAP was diagnosed in the presence of a typical clinical picture: cough, tachypnea, hypoxemia, decreased breath sounds, crackles or rales on auscultation of lung fields. One hundred and seventeen (66.9 %) cases of pneumonia were confirmed by chest X-ray (CXR) (presence of any alveolar or interstitial opacity), in 19 (10.9 %) cases, characteristic changes were detected during ultrasound examination.

The nasopharyngeal swabs were collected from participants by a trained nurse. A total of 8 viruses (RSV, PIV type 1–3, metapneumovirus (MPV), AdV, RV, coronaviruses OC43, 229E, HKU1 and NL63, severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and 2 bacteria — *Mycoplasma pneumoniae* (*M.pneumoniae*) and *Chlamydia pneumoniae* (*C.pneumoniae*)) were detected using polymerase chain reaction (PCR).

The detection of pathogens involved extraction of DNA/RNA from samples using RIBO-prep nuclear acid extraction kit (AmpliSens, Russian Federation); reverse transcription (RT) and multiplex PCR with REVERTA-L RT reagents kit and primers AmpliSens ARVI-screen — FRT PCR kit and AmpliSens Mycoplasma pneumoniae/Chlamydia pneumoniae-FRT PCR kit (AmpliSens, Russian Federation). For SARS-CoV-2 testing, the reagents DNA/RNA-Mag (XEMA, Ukraine) were used. Rotor-Gene Q (Qiagen, Germany) was applied for RT-PCR. All procedures were performed according to the manufacturer’s instructions.

Chromatographic immunoassay was used for qualitative detection of influenza type A and type B in nasal swabs (CerTest Influenza A + B, Spain). Determination of measles IgM and IgG was carried out using the Measles virus IgM micro-capture ELISA and Measles virus IgG ELISA (IBL International GmbH, Hamburg, Germany). The ELISA kit EQUI Mycoplasma pneumoniae IgG (Ekvitestlab, Ukraine) was used for detection of IgG to *M.pneumoniae*, the EQUI Chlamydia pneumoniae IgG kit (Ekvitestlab, Ukraine) — for detection of IgG to *C.pneumoniae*. In all cases, whole blood was collected for complete blood count and C-reactive protein (CRP) tests.

All cases of CAP were divided into two groups based on probable pneumonia etiology:

— bacterial cases (lobar pneumonia with empyema, bacterial pathogen detected by PCR or confirmation of bacterial etiology by seroconversion, significant changes in complete blood count — increased number of neutrophils, leukocytes, high level of CRP);

— viral pneumonia (detection of at least one respiratory virus, unchanged complete blood count, CRP, interstitial pneumonia, peribronchial cuffing, focal bilateral involvement).

Odds ratios were used to analyze cases of hospitalization depending on the etiology of pneumonia and the age of the

child. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Ethics. This study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consents were obtained from the parents or the caregivers of the patients before collecting samples.

Results

The diagnosis of CAP was confirmed in 175 children from October 2018 to February 2022. The male (n = 99) to female (n = 76) ratio was 1.3 : 1, the mean and median age were 4.8 and 4 years, respectively (age range was 5 months to 18 years). 19.4 % of patients were under 2 years of age, 39.4 % aged 2–5 years and 41.1 % were older than 5 years. The percentage of children, who had received PCV, was 52.5 %. Only 33.1 % of patients received flu vaccine annually.

The total amount of viral pneumonia was 138 (78.9 %) cases, bacterial pneumonia — 37 (21.1 %) cases.

The peak incidence of CAP usually occurs during the cold season in continental climate. In 2018/2019 season, 49 (28 %) children were diagnosed with CAP. Among them, 35 (71.4 %) had viral pneumonia. During the next season (2019/2020), 48 (27.4 %) children were diagnosed with CAP, 36 (75 %) of them had pneumonia of viral etiology.

During restriction measures implemented to prevent SARS-CoV-2 infection spreading, we observed a decreased amount of pneumonia cases in children. In 2020/21 season, only 15 (8.6 %) cases of pneumonia were confirmed, of which viral etiology was found in 14 (93.4 %) cases. Analysis of 2021/22 season showed that 36 (20.5 %) children were diagnosed with CAP, of which 31 (86.1 %) had viral pneumonia (Fig. 1).

During the spring-summer periods, the incidence of pneumonia in children was traditionally lower. In 2019, the total number of pneumonia cases was 13 (7.4 %), in 2021 — 14 (8 %). The percentage of viral pneumonia among them was 84.6 and 78.6 %, respectively. During March and April 2020, patients were not admitted to the Eurolab Medical Center, and the prevalence of pneumonia was not studied.

Etiological spectrum of viral pneumonia

In 96 (69.5 %) of 138 cases, the causative agent of viral pneumonia was detected. In our study, RSV was most often detected in children with CAP (25/138). The other causative viral agents were MPV (18/138), AdV (14/138) and PIV

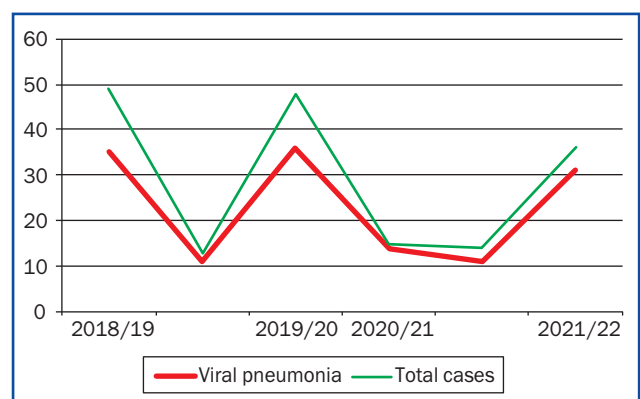


Figure 1. Total number of pneumonia cases and number of viral pneumonia cases during 2018–2022

(14/138). Less frequently, we detected IVA (10/138), RV (7/138), bocavirus (BoV) (4/138), SARS-CoV-2 (2/138). In 2018, pneumonia in 2 children was caused by the measles virus (2/138) (Fig. 2).

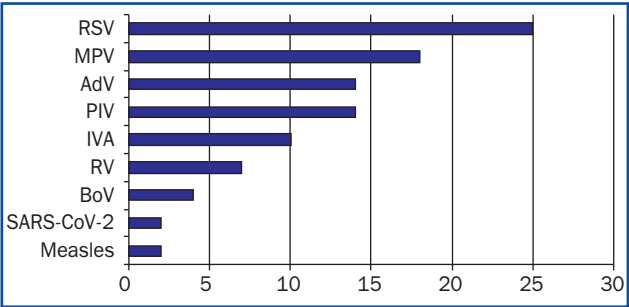


Figure 2. Etiological spectrum of viral pneumonia in children in 2018–2022

Etiological spectrum of viral pneumonia was different during the study period. In 2018/19 season, most cases of CAP were caused by MPV (7/35) and IVA (7/35). We detected RSV (3/35), AdV (2/35), RV (2/35) and measles virus (2/35) less frequent (Fig. 3a).

During the same period in 2019/20 season, we detected AdV (10/36), RV (5/36), IVA (2/36), PIV (2/36) and RSV (1/36). In one child, coinfection of RSV and PIV led to clinical presentation of pneumonia (Fig. 3b).

In 2020/21 season, MPV (9/14) and BoV (1/14) were isolated in children with viral pneumonia (Fig. 3c).

Among children with viral CAP in 2021/22 season, RSV (18/31), AdV (3/31), BoV (3/31), MPV (2/31) and IVA (1/31) were detected (Fig. 3d).

Etiological spectrum of viral pneumonia in spring-summer was also different during the study periods in 2019 and 2021.

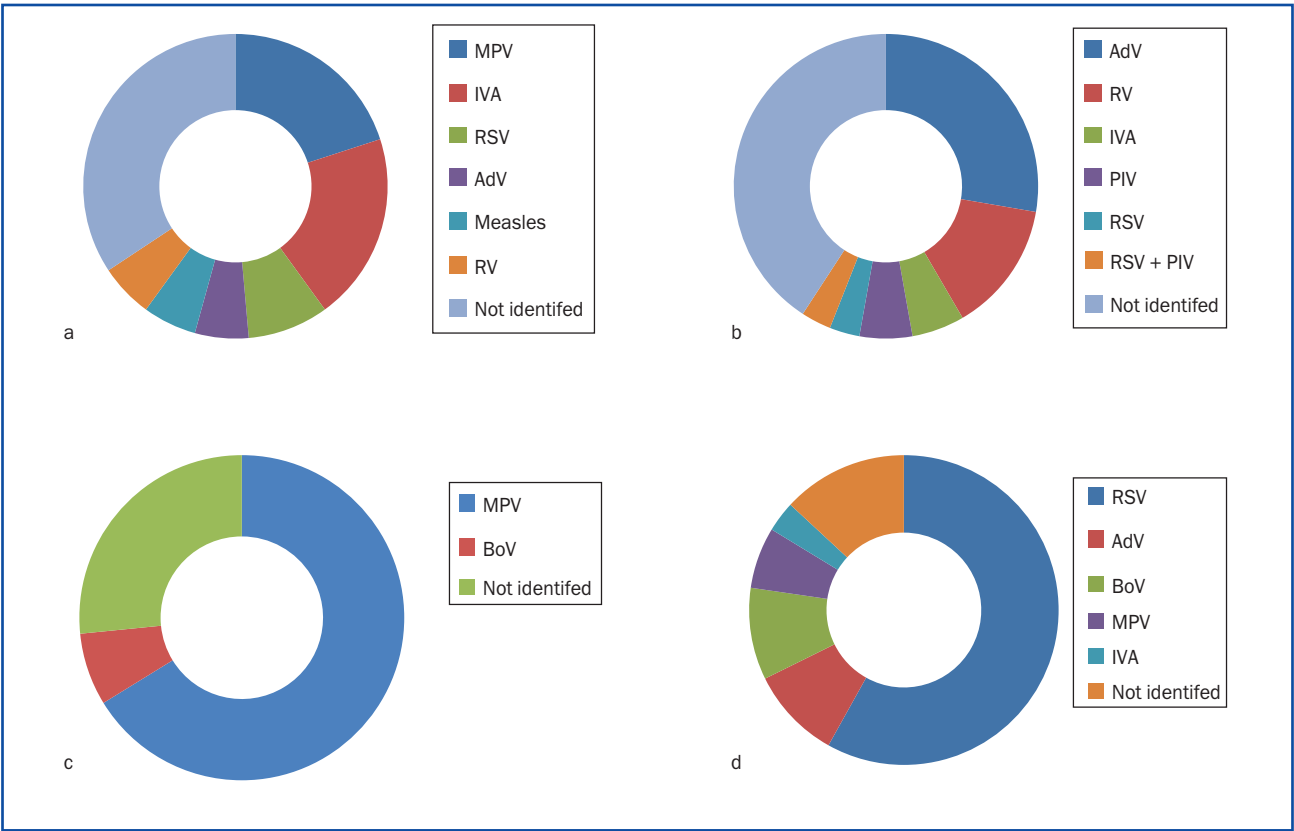


Figure 3. Etiological spectrum of viral pneumonia in seasons: a – 2018/19, b – 2019/20, c – 2020/21, d – 2021/22

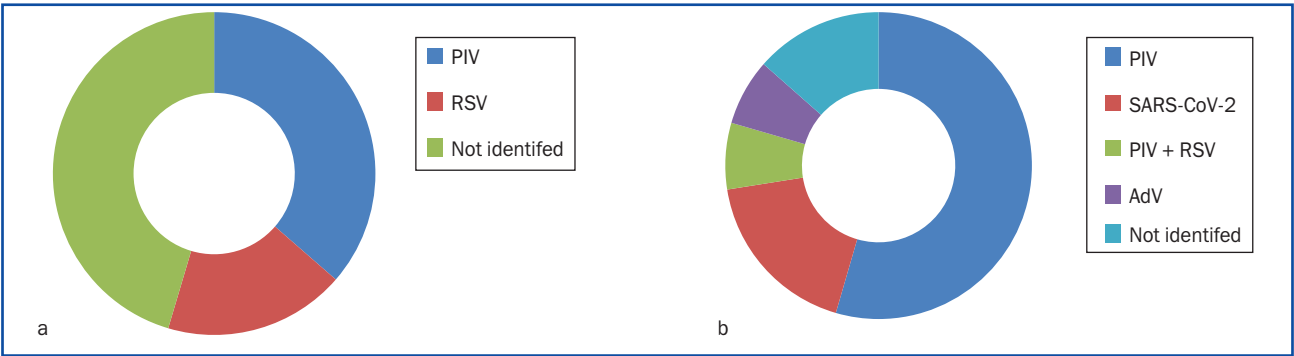


Figure 4. Etiological spectrum of viral pneumonia in spring-summer: a – 2019, b – 2021

In 2019, PIV (4/11) and RSV (2/11) caused pneumonia most frequently (Fig. 4a). In 2021, PIV (6/11), SARS-CoV-2 (2/11), AdV (1/11), coinfection of PIV and RSV (1/11) were revealed in children with CAP (Fig. 4b).

The CXR in viral pneumonia with typical changes are presented in Fig. 5, 6.

Age-related features of the clinical course of viral pneumonia

We compared the incidence of viral pneumonia in different age groups. In our study, viral pneumonia was diagnosed in 32 (23.2 %) children under 2 years of age, in 58 (42.5 %) aged 2–5 years and in 48 (34.8 %) older than 5 years.

Children under 5 years of age with viral pneumonia were hospitalized much more often than older patients. Fifty-nine (78.1 %) children under the age of 5 needed oxygen therapy, infusion therapy and medical support. Only 10 (32.1 %) children with viral pneumonia aged 5 and over were hospitalized (odds ratio 7.2323, confidence interval 3.1817 to 16.4398, $p < 0.05$) (Fig. 7).

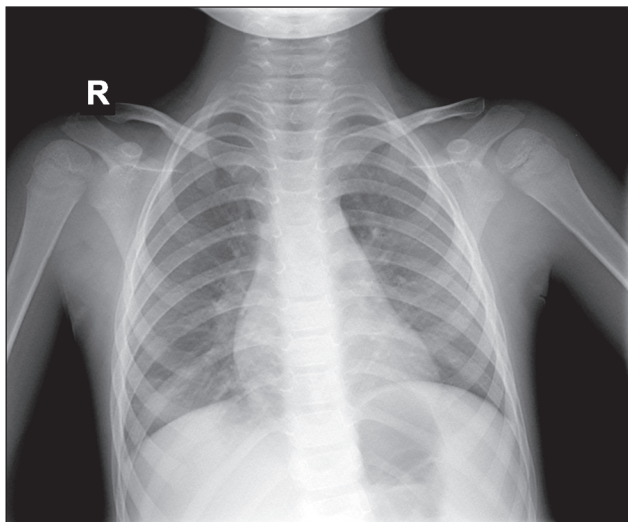


Figure 5. Viral pneumonia caused by RSV (boy, 6 years)

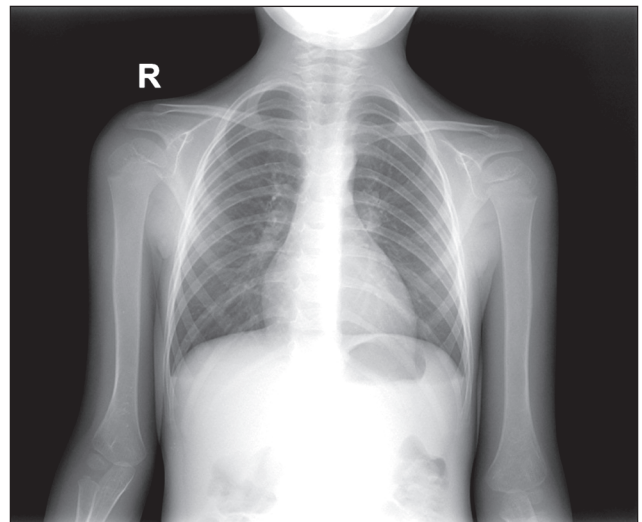


Figure 6. Viral pneumonia caused by AdV (boy, 5 years)

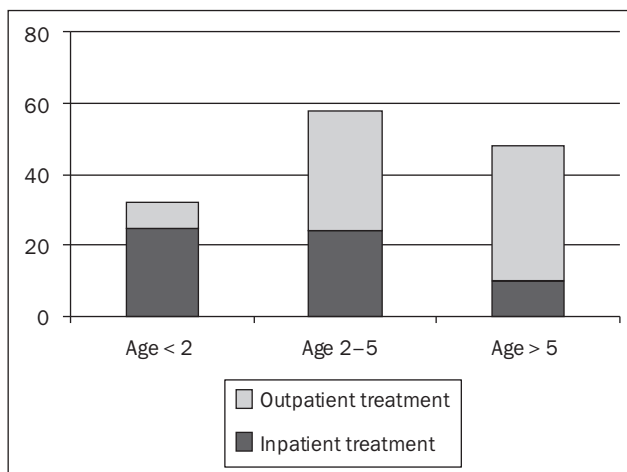


Figure 7. The incidence of hospitalization among children with viral pneumonia depending on age

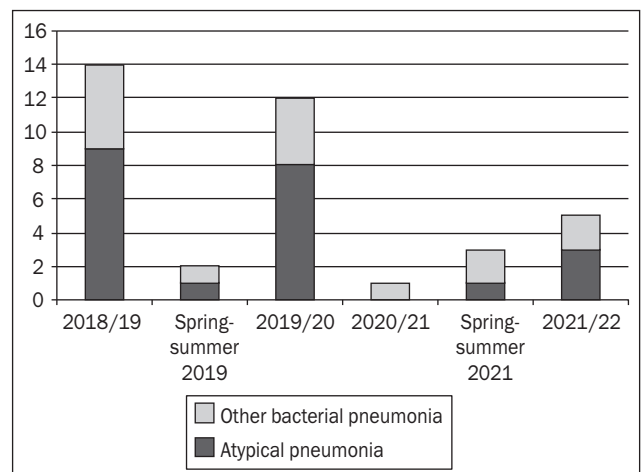


Figure 8. The incidence of atypical pneumonia among total cases of bacterial pneumonia

Etiological spectrum of bacterial pneumonia

During the study period, 37 (21.1 %) cases of CAP were classified as bacterial. Only 8 (21.6 %) of 37 children received full vaccination with PCV. *M.pneumoniae* was detected in 14 cases of CAP, *C.pneumoniae* — in 8. The percentage of pneumonia caused by *M.pneumoniae* and *C.pneumoniae* was high (60–66.7 %) during 2018/19, 2019/20 and 2021/22 seasons (Fig. 8).

The CXR in bacterial pneumonia with typical changes are presented in Fig. 9, 10.

Discussion

This study was conducted in Kyiv, Ukraine, in 2018–2022. The purpose of this study was to reveal the etiological spectrum and the role of respiratory viral pathogens in CAP in children.

In this study, the significant contribution of respiratory viruses to childhood pneumonia in Ukraine was shown. The prevalence of viral pneumonia among total cases of pneumonia in 2018–2022 was 78.9 %. These results can be compared with the frequency of detection of viruses as causes of pneumonia in children in other studies [3, 11–15].

This study demonstrated that most cases of pneumonia in children are associated with RSV (18.1 %), MPV (13 %), AdV (10.1 %) and PIV (10.1 %). Other causative viral agents are IVA (7.2 %), RV (5 %), BoV (2.9 %), SARS-CoV-2 (1.4 %), and measles virus (1.4 %). This etiological spectrum is similar to the results of studies conducted in other European countries [15, 16]. RSV continues to be the major causative viral agent of pneumonia in children globally [3, 17].

During four epidemiological seasons, the etiological spectrum of viral pneumonia in children differed. In 2018/19 season, MPV (20 %), IVA (20 %) and RSV (8.6 %) were more common. According to a recently published review, MPV caused 14.2 million cases of lower respiratory tract infections and 16,100 deaths among children under 5 years of age worldwide in 2018 [18]. Also, in 2018 the global burden of influenza-associated respiratory infections in children under 5 years was estimated. IV infection caused 7 % cases of acute respiratory diseases and 4 % of deaths from acute respiratory infections [19]. It should be noted that all children with pneumonia caused by the influenza virus in our study were unvaccinated.

During the following 2019/20 season, AdV caused CAP in 27.7 % cases, RV — in 13.9 %, IVA and PIV — in 6.5 %. The overall frequency of AdV as a cause of non-bacterial pneumonia in children in the world is lower than RSV — about 10 %. ADV types 3 and 7 can cause fatal disease in previously healthy children [20].

We observed a decreased number of total cases of CAP in children during 2020/21 season. In this period, the non-pharmacological interventions to prevent SARS-CoV-2 circulation were applied in Ukraine, as in other European countries. A decrease in the number of pneumonia cases in children is probably related to the cessation of circulation of RSV, the main causative agent, in the European region [21–23]. RSV epidemics were observed only in France and Iceland. These countries had softer restriction and kept their primary schools open. The start of RSV circulation was noticed from mid-May 2021 in other countries — Sweden, Netherlands, Spain etc. [21, 22]. In our study during

2020/21 season, 64.2 % cases of viral pneumonia were caused by MPV, 7 % — by BoV.

The last 2021/22 season showed a high percentage of RSV detection in children with viral CAP — 58.1 %, AdV — 12.9 %, BoV — 9.6 %. During the last two seasons, we observed a more frequent detection of BoV as the causative agent of CAP (7–10 %), which is consistent with previous studies [24]. In the warm seasons, we detected a higher prevalence of PIV infection (36.4 % in 2019 and 54.5 % in 2020) in children with CAP. This can be explained by the seasonal distribution of PIV type 3 [25].

We observed a significant prevalence of hospitalization of children under 5 years of age with viral pneumonia ($p < 0.05$). The present results confirm a high prevalence of viral CAP in children in Ukraine. Further investigations should be performed in Kyiv and other regions, because the results could dramatically reduce the proportion of unnecessary antimicrobial treatments for pediatric CAP in Ukraine.

In our study, only 21.1 % cases of CAP in children were classified as bacterial. A small number of bacterial pneumonia cases may reflect the effect of high PCV vaccination coverage among children in Kyiv. The percentage of bacterial pneumonia caused by *M.pneumoniae* and *C.pneumoniae* was high (60–66.7 %) during the majority of seasons in the period of study. The most frequent bacterial pathogen was *M.pneumoniae* — 8 % of total cases of CAP and 37.8 % cases of bacterial CAP. Similar results were revealed in previous studies [13, 26]. *C.pneumoniae* was detected in 4.5 % of children with CAP and in 21.6 % of children with bacterial CAP. The incidence of pneumonia caused by *C.pneumoniae* in other countries is heterogeneous and ranges from 0.5 to more than 5 % [27].

Identifying the etiology of bacterial pneumonia is extremely important for antibacterial therapy. More extensive studies are needed to clarify the incidence of bacterial pneumonia in other regions of Ukraine. The study on the etiological spectrum of pneumonia in children should be continued to develop prevention and treatment strategies. Obviously, PVC should be included in the national immunization program in the shortest possible time.

Our results do not show significant differences in the etiological spectrum of CAP in children compared to other

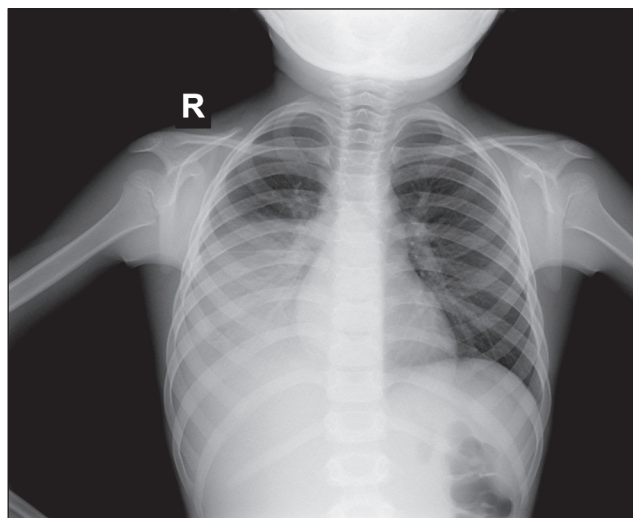


Figure 9. Bacterial right-side lobar pneumonia and empyema (boy, 9 years)

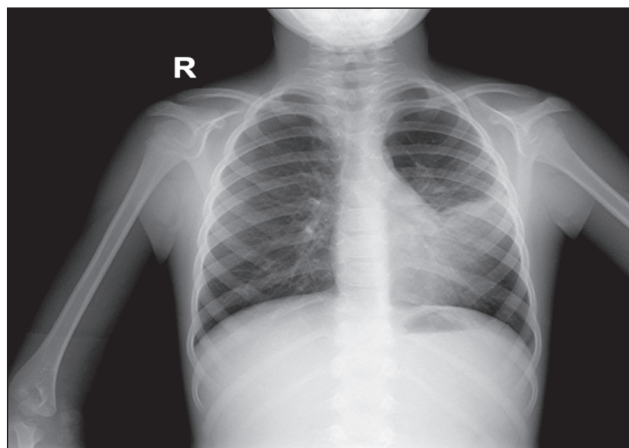


Figure 10. Bacterial pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* (boy, 7 years)

European countries. An increase in the incidence of childhood CAP in Ukraine is most likely related to the improvement of pneumonia diagnosis in Ukraine in general, on the one hand, and the deterioration of the quality of medical care in the occupied territories, on the other.

Conclusions

Much progress has been made in the prevention, diagnosis and treatment of pneumonia in children during the last three decades. This study performed in Kyiv showed the contribution of respiratory pathogens to childhood pneumonia in Ukraine. The findings highlighted the importance of RSV and MPV infection in children with CAP. Moreover, we found high prevalence of atypical pathogens in the etiology of bacterial pediatric CAP. Although further studies are needed, these results suggest that determining the etiology of CAP in children may optimize antibiotic use and improve treatment and prevention strategies.

References

1. *Pneumonia in children*. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
2. Nascimento-Carvalho C.M. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2020 Mar-Apr. 96(Suppl. 1). 29-38. doi: 10.1016/j.jped.2019.08.003.
3. Shi T., McAllister D.A., O'Brien K.L., Simoes E.A.F., Madhi S.A., Gessner B.D., Polack F.P. et al. RSV Global Epidemiology Network. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017 Sep 2. 390(10098). 946-958. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30938-8.
4. Jain S. Epidemiology of Viral Pneumonia. *Clin. Chest Med.* 2017 Mar. 38(1). 1-9. doi: 10.1016/j.ccm.2016.11.012.
5. Harris M., Clark J., Coote N., Fletcher P., Harnden A., McKean M., Thomson A.; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011 Oct. 66(Suppl. 2). ii1-23. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598.
6. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S., Alverson B., Carter E.R., Harrison C., Kaplan S.L. et al. Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2011 Oct. 53(7). e25-76. doi: 10.1093/cid/cir531.
7. Thomas J., Pociute A., Kevalas R., Malinauskas M., Jankauskaite L. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review. *Ital. J. Pediatr.* 2020 Jan 9. 46(1). 4. doi: 10.1186/s13052-020-0770-3.
8. Trampler-Stranders G.A. Childhood community-acquired pneumonia: a review of etiology and antimicrobial treatment studies. *Paediatr. Respir. Rev.* 2018 Mar. 26. 41-48. doi: 10.1016/j.prrv.2017.06.013.
9. Volosovets O., Bolbot Y., Abaturov O., Kryvopustov S., Besh L., Stoeieva T., Khomenko V. et al. Dynamics of the incidence rate of pneumonia in children in Ukraine over the past 20 years. *Medicni perspektivi*. 2020. 25(4). 174-81. doi: 10.26641/2307-0404.2020.4.221680.
10. *Haemophilus influenzae type b (Hib3) vaccination coverage*. Available from: <https://immunizationdata.who.int/pages/coverage/hib3.html?CODE=UKR&YEAR>.
11. Cantais A., Mory O., Pillet S., Verhoeven P.O., Bonneau J., Patural H., Pozzetto B. Epidemiology and microbiological investigations of community-acquired pneumonia in children admitted at the emergency department of a university hospital. *J. Clin. Virol.* 2014 Aug. 60(4). 402-7. doi: 10.1016/j.jcv.2014.05.006.
12. Rueda Z.V., Aguilar Y., Maya M.A., López L., Restrepo A., Garcés C., Morales O. et al. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents. *BMC Pediatr.* 2022 Mar 31. 22(1). 169. doi: 10.1186/s12887-022-03235-z.
13. Katz S.E., Williams D.J. Pediatric Community-Acquired Pneumonia in the United States: Changing Epidemiology, Diagnostic and Therapeutic Challenges, and Areas for Future Research. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2018 Mar. 32(1). 47-63. doi: 10.1016/j.idc.2017.11.002.
14. Eklundh A., Rhedin S., Ryd-Rinder M., Andersson M., Gantelius J., Gaudenzi G., Lindh M. et al. Etiology of Clinical Community-Acquired Pneumonia in Swedish Children Aged 1–59 Months with High Pneumococcal Vaccine Coverage — The TREND Study. *Vaccines (Basel)*. 2021 Apr 14. 9(4). 384. doi: 10.3390/vaccines9040384.
15. Gowin E., Bartkowska-Śniatkowska A., Jończyk-Potoczna K., Wysocka-Leszczynska J., Bobkowski W., Fichna P., Sobkowiak P. et al. Assessment of the Usefulness of Multiplex Real-Time PCR Tests in the Diagnostic and Therapeutic Process of Pneumonia in Hospitalized Children: A Single-Center Experience. *Biomed. Res. Int.* 2017. 2017. 8037963. doi: 10.1155/2017/8037963.
16. Jensen A., Stensballe L.G. Viral pneumonia in Danish children. *Dan. Med. J.* 2021 Jul 12. 68(8). A11200858.
17. Bhuiyan M.U., Blyth C.C., West R., Lang J., Rahman T., Granland C., de Gier C. et al. Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children. *BMC Pulm. Med.* 2019 Apr 2. 19(1). 71. doi: 10.1186/s12890-019-0835-5.
18. Wang X., Li Y., Deloria-Knoll M., Madhi S.A., Cohen C., Ali A., Basnet S. et al. Respiratory Virus Global Epidemiology Network. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human metapneumovirus in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob. Health.* 2021 Jan. 9(1). e33-e43. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30393-4.
19. Wang X., Li Y., O'Brien K.L., Madhi S.A., Widdowson M.A., Byass P., Omer S.B. et al. Respiratory Virus Global Epidemiology Network. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob. Health.* 2020 Apr. 8(4). e497-e510. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30545-5.
20. Shieh W.J. Human adenovirus infections in pediatric population — an update on clinico-pathologic correlation. *Biomed. J.* 2022 Feb. 45(1). 38-49. doi: 10.1016/j.bj.2021.08.009.
21. Van Summeren J., Meijer A., Aspelund G., Casalegno J.S., Erna G., Hoang U., Lina B. et al. Low levels of respiratory syncytial virus activity in Europe during the 2020/21 season: what can we expect in the coming summer and autumn/winter? *Euro Surveill.* 2021 Jul. 26(29). 2100639. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2100639.
22. *Surveillance Atlas of Infectious Diseases*. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>.
23. Redlberger-Fritz M., Kundi M., Aberle S.W., Puchhammer-Stöckl E. Significant impact of nationwide SARS-CoV-2 lockdown measures on the circulation of other respiratory virus infections in Austria. *J. Clin. Virol.* 2021 Apr. 137. 104795. doi: 10.1016/j.jcv.2021.104795.
24. Ji K., Sun J., Yan Y., Han L., Guo J., Ma A., Hao X. et al. Epidemiologic and clinical characteristics of human bocavirus infection in infants and young children suffering with community acquired pneumonia in

Ningxia, China. *Virol. J.* 2021 Oct 29. 18(1). 212. doi: 10.1186/s12985-021-01682-1.

25. Liu W.K., Liu Q., Chen D.H., Liang H.X., Chen X.K., Huang W.B., Qin S. et al. Epidemiology and clinical presentation of the four human parainfluenza virus types. *BMC Infect. Dis.* 2013 Jan 23. 13. 28. doi: 10.1186/1471-2334-13-28.

26. Kumar S. *Mycoplasma pneumoniae: a significant but underrated pathogen in paediatric community-acquired lower respiratory tract infec-*

tions. Indian J. Med. Res. 2018 Jan. 147(1). 23-31. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1582_16.

27. Shim J.Y. Current perspectives on atypical pneumonia in children. *Clin. Exp. Pediatr.* 2020 Dec. 63(12). 469-476. doi: 10.3345/cep.2019.00360.

Received 01.02.2023

Revised 06.02.2023

Accepted 11.02.2023 ■

Information about authors

V.E. Khomenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: victoria.khomenko2@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7348-7495>

O.V. Iemets, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: oxanai@ukr.net; phone: +380503879750; Scopus Author ID: 57224290746; <https://orcid.org/0000-0003-3521-0537>

Oleksander Volosovets, Corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, MD, PhD, Professor, Head at the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: volosovet@ukr.net; phone +380509004956; Scopus Author ID: 57204219098; <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>

Sergii Kryvopustov, MD, PhD, Professor at the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergii.kryvopustov@gmail.com; Scopus Author ID: 57202620713; <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>

Mozyrska Olena, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: elenmoz85@gmail.com; phone +380679018108; Scopus Author ID: 57218346722; <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

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

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

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the patients and their parents.

Authors' contribution. V.E. Khomenko — study concept and design, data collection; O.V. Iemets — data collection, analysis and interpretation; O.P. Volosovets — supervision, critical review; S.P. Kryvopustov — analysis and interpretation, critical review; O.V. Mozyrska — manuscript preparation, analysis and interpretation.

Хоменко В.Є.^{1,2}, Ємець О.В.^{1,2}, Волосовець О.П.¹, Кривоустов С.П.¹, Мозирська О.В.¹

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

²Медичний центр «Євролаб», м. Київ, Україна

Етіологічний спектр пневмоній у дітей у Києві, Україна

Резюме. Актуальність. В Україні протягом останніх 20 років відмічається зростання захворюваності на пневмонію серед дітей. **Мета:** оцінити роль респіраторних вірусів і бактерій в етіології пневмоній у дітей в Україні. **Матеріали та методи.** Етіологія позалікарняних пневмоній була встановлена в 175 дітей, які отримували лікування в медичному центрі «Євролаб» і клінічній лікарні № 2 (Київ, Україна) протягом 2018–2022 рр. Для визначення вірусних та бактеріальних патогенів були використані метод полімеразної ланцюгової реакції, хроматографічний імуноаналіз. **Результати.** Серед усіх випадків пневмоній вірусна пневмонія визначалася в 78,9 %. У 37 (21,1 %) пацієнтів хвороба була класифікована

як бактеріальна. Найбільш часто виявлялися респіраторно-синцитіальний вірус (18,1 %), метапневмовірус (13 %), аденовірус (10,1 %), вірус парагрипу (10,1 %). Серед інших були виділені вірус грипу А (7,2 %), риновірус (5 %), бокавірус (2,9 %), SARS-CoV-2 (1,4 %) та вірус кору (1,4 %). Етіологічний спектр схожий з результатами досліджень, проведених в інших країнах Європи. **Висновки.** Респіраторні віруси, а саме респіраторно-синцитіальний вірус та метапневмовірус, є основними причинами позалікарняних пневмоній у дітей у Києві.

Ключові слова: пневмонія; діти; респіраторна інфекція; вірусна інфекція

Гендерні особливості показників якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, у дітей з високим нормальним артеріальним тиском і первинною артеріальною гіпертензією

Резюме. *Актуальність.* Дослідження якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (HRQoL), має велике практичне значення для хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). **Метою** роботи було дослідити гендерні особливості HRQoL у дітей з первинною артеріальною гіпертензією і високим нормальним артеріальним тиском (АТ). **Матеріали та методи.** Обстежено 199 пацієнтів віком 9–17 років (107 хлопчиків і 92 дівчинки). Серед них: 81 дитина з високим нормальним АТ, 44 дитини з АГ I ст., 38 дітей з АГ II ст. і 36 дітей з нормальним АТ. Усім дітям проведено амбулаторний моніторинг артеріального тиску. Для оцінки HRQoL використовували українську версію педіатричної шкали PedsQL 4.0. **Результати.** У дівчаток з високим нормальним АТ і на початкових етапах формування стабільної АГ виявлено більшу частоту скарг на головний біль, запаморочення, біль у серці порівняно з хлопчиками і середній і значний негативний кореляційний зв'язок частоти цих скарг із показниками HRQoL. Найбільш низькими показники PedsQL були в дівчаток з АГ II ст. (загальний показник шкали PedsQL 4.0 — $67,41 \pm 9,94$ бала). Хлопчики з АГ II ст. мали нормальні показники PedsQL. Незалежно від статі порівняно з контрольною групою виявлено низькі показники психосоціального здоров'я в дітей з високим нормальним АТ: у дівчаток — $70,68 \pm 12,46$ бала ($p < 0,05$), у хлопчиків — $70,23 \pm 13,09$ бала ($p < 0,05$). Показники соціального функціонування в усіх дітей не відрізнялися від даних контрольної групи. **Висновки.** Показники HRQoL у дітей 9–17 років з артеріальною гіпертензією і високим нормальним АТ залежать від рівня артеріального тиску і мають гендерні особливості. Дівчатка з АГ II ст., за винятком даних соціального функціонування, мають гірші показники HRQoL порівняно з хлопчиками з АГ II ст. Діти з високим нормальним АТ незалежно від статі мають нижчі показники психосоціального здоров'я порівняно з контрольною групою. Показники HRQoL негативно корелюють зі скаргами на головний біль (більш виражено в хлопчиків), запаморочення і біль у серці (більш виражено в дівчаток). Ці дані слід враховувати при оцінюванні стану дітей з високим нормальним АТ і артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: діти; артеріальна гіпертензія; якість життя

Вступ

Дослідження якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (Health-Related Quality of Life, HRQoL), має велике практичне значення для хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). Дослідження якості життя в динаміці антигіпертензивної терапії поряд з нормалізацією артеріального тиску (АТ) дає можливість оцінити результати лікування і визначити прогноз захворювання [1].

Дослідження з метою оцінки якості життя в дорослих пацієнтів з АГ проводились у багатьох країнах світу. Більшість з них вказують на негативний вплив АГ на HRQoL [2–4] і суттєве покращення показників у випадку дотримання пацієнтами рекомендацій щодо зниження факторів ризику [5].

Серед факторів, що впливають на якість життя дорослих пацієнтів з АГ, велике значення мають наявність

супутньої патології [5], рівень освіти та соціально-економічний статус [5–8], вік пацієнтів [7, 8], тривалість захворювання, кількість симптомів, рівень систолічного АТ, кількість призначених препаратів [2], ефективність самоконтролю і медична грамотність [7], а також економічний тягар, спричинений гіпертонією [4].

При дослідженні гендерних особливостей якості життя в дорослих з АГ, як правило, виявляють нижчі показники в жінок порівняно з чоловіками [2, 4, 9, 10], проте в популяції хворих до 18 років таких досліджень не проводили.

Загалом останніми роками майже всі дослідження HRQoL у дітей стосуються пандемії COVID-19. У них проводяться паралелі між низькими показниками якості життя й ізоляцією вдома, високим рівнем шуму і рівнем тривожності в батьків [10–12]. Деякі з цих досліджень виявляють різницю в якості життя між хлопчиками і дівчатками [13–16], інші вказують на відсутність такої різниці [14, 17, 18]. Наприклад, Kurz et al. повідомили, що зміни в HRQoL до і під час пандемії відрізнялися залежно від статі [10]. При дослідженні HRQoL у дітей 6–7 років автори виявили нижчі показники якості життя в дівчаток.

Bourion-Bédès та ін. [10] виявили, що HRQoL за критеріями фізичного, психологічного благополуччя і шкільного функціонування була значно нижчою в старшій групі дівчат, ніж в інших групах. McGuire та ін. також отримали нижчі бали за HRQoL у дівчаток порівняно з хлопчиками [14]. Riiser та ін. [13] знайшли статистично позитивну кореляцію між HRQoL і чоловічою статтю, обстежуючи підлітків 16–19 років. Vallejo Slocker та ін. [15] повідомили, що особи чоловічої статі мали вищі бали, ніж жіночої, що вказує на краще функціонування. У жодному такому дослідженні не вказані показники АТ обстежених дітей.

На сьогодні ще недостатньо даних щодо рівня HRQoL у дітей з нормальним високим АТ. Показники HRQoL у цієї категорії дітей можна було би розглядати

як критерій ефективності профілактики трансформації високого нормального АТ в АГ.

Метою роботи було дослідити гендерні особливості HRQoL у дітей з первинною артеріальною гіпертензією і високим нормальним артеріальним тиском.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 199 пацієнтів віком 9–17 років. Серед них були діти з первинною АГ, високим нормальним АТ і пацієнти контрольної групи з нормальними показниками АТ. Розподіл за статтю і віком дітей в групах показаний у табл. 1 і 2.

Як видно з даних табл. 1, серед дітей з АГ було більше хлопчиків. Між хлопчиками й дівчатками в групах не було вірогідної різниці за віком, хоча АГ II ст. була характерна для більш старших дітей (табл. 2).

Дослідження не включало дітей із вторинною АГ. Тривалість захворювання коливалася від 1 місяця до 4 років. Точно встановити тривалість АГ у частини дітей не вдалося, оскільки в них не проводилося планове вимірювання АТ до початку цього дослідження.

Скарги пацієнтів і деякі дані анамнезу оцінювали за допомогою опитувальника. Дані опитувальника передбачали оцінку в балах таких скарг, як частота головного болю, запаморочення, біль у серці й випадки втрати свідомості. Частота больового синдрому й запаморочення оцінювалася від 0 до 4 балів: 0 балів — скарга відсутня; 1 бал — частота виникнення симптому рідше ніж 2 рази на місяць; 2 бали — частота симптому 2–4 на місяць; 3 бали — частота симптому декілька разів на тиждень; 4 бали — частота симптому кожен день. Щодо випадків втрати свідомості оцінювалися наявність симптому і кількість випадків.

Для оцінки АТ застосовували дані офісного вимірювання і результати амбулаторного моніторингу АТ (АМАТ). АТ класифікували згідно з настановами Європейського товариства артеріальної гіпертензії в дітей і підлітків як нормальний (АТ < 90-го перцентиля), ви-

Таблиця 1. Кількість і гендерний розподіл дітей у досліджуваних групах (n, %)

Групи	Хлопчики	Дівчатка	Разом
Контрольна група	18 (50)	18 (50)	36
Пацієнти з високим нормальним АТ	37 (45,7)	44 (54,3)	81
АГ I ст.	28 (63,6)	16 (36,4)*	44
АГ II ст.	24 (63,2)	14 (36,8)*	38
Усього	107 (53,8)	92 (46,2)	199

Примітка: * — значимі розбіжності, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за віком (середні значення, SD)

Групи	Хлопчики	Дівчатка
Контрольна група (1)	14,35 (2,71)	13,11 (2,03)** ¹⁻⁴
Пацієнти з високим нормальним АТ (2)	13,51 (2,74)* ²⁻⁴	14,20 (2,32)
АГ I ст. (3)	14,25 (2,2)	13,88 (1,96)
АГ II ст. (4)	15,04 (2,46)	15,43 (2,47)

Примітка: значимі розбіжності між групами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

сокий нормальний (АТ ≥ 90-го і < 95-го перцентиля) або гіпертензія (АТ ≥ 95-го перцентиля) [19].

АМАТ проводився за допомогою пристрою АВМ-04 (Meditech, Угорщина). АТ вимірювався кожні 15 хвилин протягом дня і 30 хвилин протягом ночі. Дитина й батьки вели щоденник, де відмічали час неспання, сну й будь-які ліки, що давались під час носіння монітора. Індекс часу гіпертензії (ІЧГ) систолічного або діастолічного АТ > 80 % вказував на АГ II ступеня, при ІЧГ систолічного або діастолічного АТ в межах 51–80 % встановлювалась АГ I ступеня, ІЧГ систолічного або діастолічного АТ в межах 11–50 % визначав високий нормальний АТ [19].

Для оцінки HRQoL використовували українську версію педіатричної шкали PedsQL 4.0 з огляду на той факт, що цей тест показав добру відтворюваність, надійність та обґрунтованість результатів. Відповідно до опитувальника PedsQL 4.0 фізичне (8 пунктів), емоційне (5 пунктів), соціальне (5 пунктів) і шкільне функціонування респондентів (5 пунктів) оцінювались у межах від 0 до 100 балів, більш високі бали свідчили про кращу HRQoL. Були підраховані дві додаткові підсумкові оцінки: загальний бал і підсумкова шкала психосоціального здоров'я (середній бал при поєднанні даних про емоційне, соціальне і шкільне функціонування).

Для статистичного аналізу ми використовували програмне забезпечення статистики IBM SPSS на пер-

сональному комп'ютері Windows 10. Для порівняння середніх значень у двох незалежних групах використовували t-критерій Стюдента. Для оцінювання непараметричних критеріїв застосовували відношення шансів (OR), стандартну помилку і 95% довірчий інтервал розраховували відповідно до Altman, 1991. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим. Також використовували кореляційний аналіз з визначенням коефіцієнта кореляції (r) для лінійних залежностей.

Дослідження виконано з дотриманням основних положень Гельсінської декларації про етичні принципи проведення біомедичних досліджень за участю людини (1964–2000), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997).

Результати

Результати АМАТ у чотирьох досліджуваних групах подано в табл. 3.

Найбільш часто в дітей спостерігалися скарги на головний біль, запаморочення, біль у серці та втрату свідомості (табл. 4).

Скарги на головний біль мали 84,1–91,4 % дітей без суттєвої різниці в групах. Запаморочення частіше турбувало дітей з високим нормальним АТ і спостерігалося в 65,4 % пацієнтів. Рідше таку скаргу мали діти з АГ I ст. (47,7 %, $p < 0,05$ порівняно з другою групою). Біль

Таблиця 3. Результати АМАТ у досліджуваних дітей (середні значення, SD)

Показники	Групи			
	Контрольна група (1)	Високий нормальний АТ (2)	АГ I ст. (3)	АГ II ст. (4)
Хлопчики				
САТ день, мм рт.ст.	119,26 (5,27)	124,76 (5,6)**1-2	138,22 (6,76)***1-3; 2-3	151,92 (9,62)***1-4; 2-4; 3-4
ДАТ день, мм рт.ст.	65,8 (4,11)	67,7 (4,49)	76,91 (16,76)**1-3	78,06 (10,57)***1-4; 2-4
САТ ніч, мм рт.ст.	108,58 (7,69)	121,87 (16,23)***1-2	130,43 (19,44)***1-3	147,41 (9,9)***1-4; 2-4; 3-4
ДАТ ніч, мм рт.ст.	55,8 (6,1)	59,84 (5,74)*1-2	65,41 (7,61)***1-3; **2-3	72,47 (7,16)***1-4; 2-4; **3-4
ІЧГ САТ, %	4,38 (5,16)	32,91 (11,35)***1-2	66,33 (9,3) ***1-3; 2-3	91,56 (6,59)***1-4; 2-4; 3-4
ІЧГ ДАТ, %	0,64 (1,05)	9,09 (7,98)***1-2	17,85 (15,84) ***1-3; *2-3	24,99 (26,5)***1-4; **2-4
Добовий індекс САТ, %	8,31 (5,34)	3,18 (5,8)***1-2	3,01 (6,72)*1-3	4,51 (5,69)*1-4
Добовий індекс ДАТ, %	14,8 (9,5)	8,53 (7,49)*1-2	9,78 (7,9)	8,97 (7,24)*1-4
Дівчатка				
САТ день, мм рт.ст.	115,4 (3,43)	122,20 (5,12)***1-2	132,57 (1,84)***1-3; 2-3	146,28 (5,08)***1-4; 2-4; 3-4
ДАТ день, мм рт.ст.	65,54 (4,05)	67,89 (5,10)	71,65 (7,13)**1-3	85,38 (2,94)***1-4; 2-4; 3-4
САТ ніч, мм.рт.ст.	108,51 (6,68)	115,17 (6,85)*1-2	121,42 (6,73)***1-3; *2-3	145,68 (19,42)***1-4; 2-4; 3-4
ДАТ ніч, мм.рт.ст.	55,79 (7,31)	60,72 (6,69)*1-2	61,26 (4,49)*1-3	79,4 (11,01)***1-4; 2-4; 3-4
ІЧГ САТ, %	5,61 (5,89)	29,22 (10,04)***1-2	62,21 (8,0)***1-3; 2-3	90,66 (4,22)***1-4; 2-4; 3-4
ІЧГ ДАТ, %	3,05 (2,26)	10,81 (8,88)**1-2	16,56 (14,43)***1-3	43,74 (23,19)***1-4; 2-4; 3-4
Добовий індекс САТ, %	7,59 (5,57)	6,17 (6,53)	8,15 (4,72)	2,62 (8,14)*3-4
Добовий індекс ДАТ, %	14,96 (8,98)	10,01 (9,71)	13,62 (4,23)	8,46 (8,98)*1-4

Примітки: САТ — систолічний АТ; ДАТ — діастолічний АТ; значимі розбіжності між групами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

сили між показниками PedsQL 4.0 і частотою скарг. На відміну від дівчаток найбільш значимий зв'язок загального показника PedsQL 4.0 спостерігався з частотою головного болю ($r = -0,41$) і більш було виражене порушення психосоціального здоров'я порівняно з фізичним функціонуванням.

На рис. 1 графічно показані зв'язки загального показника якості життя з АТ за даними АМАТ у хлопчиків і дівчаток.

Як видно з лінії тренду (рис. 1), пацієнти із середньодобовим САТ нижче за 115 мм рт.ст. мають добрі показники якості життя (за даними лінії тренду загального показника Total Score — понад 80 балів). Надалі в хлопчиків і дівчаток тренд дещо різниться. Хлопчики схильні до більш низьких показників якості життя при середньодобових значеннях САТ згідно з АМАТ у межах 115–135 мм рт.ст. (лінія тренду загального показника опускається нижче за позначку 80 балів). При вищих показниках САТ результати бальної характе-

ристики якості життя у хлопчиків достатньо високі (лінія тренду тримається на рівні 80 балів і вище). Ці дані пояснюють відсутність лінійної кореляції між АТ і показниками PedsQL у хлопчиків. У дівчаток у нашому спостереженні не було випадків середньодобового САТ понад 150 мм рт.ст. У дівчаток при середньодобовому САТ понад 115 мм рт.ст. лінія тренду загального показника PedsQL опускається нижче за позначку 80 балів, маючи невеликий підйом при рівні середньодобового САТ, що характерний для АГ І ст.

Отже, нами були виявлені певні відмінності перебігу АГ у хлопчиків і дівчаток. Вони стосувалися більшої вираженості скарг на головний біль, запаморочення, біль у серці в дівчаток з високим нормальним АТ і на початкових етапах формування стабільної АГ. Саме з цими скаргами корелювали показники HRQoL. Найбільш низькими показники PedsQL були в дівчаток зі стабільною АГ ІІ ст. Вони стосувалися фізичного, емоціонального і шкільного функціонування. Лише соці-

Таблиця 6. HRQoL у дітей з АГ порівняно з дітьми з високим нормальним АТ і дітьми контрольної групи (середнє значення, SD)

Показники	Контрольна група (1)		Високий нормальний АТ (2)		АГ І ст. (3)		АГ ІІ ст. (4)	
	Хлопчики	Дівчатка	Хлопчики	Дівчатка	Хлопчики	Дівчатка	Хлопчики	Дівчатка
Загальний показник	80,2 (9,0)	79,39 (9,24)	74,72 (12,59)	71,99 (14,31)* ¹⁻²	77,80 (11,06)	72,2 (16,93)	81,11 (11,35)* ²⁻⁴	67,41 (9,94)** ^{1-4; ##}
Психосоціальне здоров'я	77,41 (11,29)	77,04 (8,9)	70,23 (13,09)* ¹⁻²	70,68 (12,46)* ¹⁻²	72,68 (12,42)	76,04 (9,19)	75,63 (12,08)	67,86 (9,19)*; * ³⁻⁴ , ** ¹⁻⁴
Фізичне функціонування	82,99 (10,12)	81,74 (12,65)	79,22 (14,49)	73,30 (18,19)* ¹⁻²	82,92 (11,77)	68,36 (25,13) [#]	86,59 (12,45)* ²⁻⁴	66,96 (12,48)** ^{1-4; ##}
Емоціональне функціонування	74,72 (13,88)	72,22 (11,79)	66,76 (14,87)* ¹⁻²	61,70 (19,26)* ¹⁻²	66,25 (18,14)	64,38 (12,23)	69,58 (11,97)	56,43 (15,62)** ^{1-4; #}
Соціальне функціонування	83,89 (13,99)	88,06 (11,77)	81,22 (16,43)	87,27 (11,59)	85,18 (15,18)	91,88 (10,94)	85,83 (13,73)	86,43 (11,34)
Шкільне функціонування	73,61 (13,7)	70,83 (13,64)	62,7 (16,9)* ¹⁻²	63,07 (16,99)	66,61 (15,46)	71,88 (22,05)	71,46 (18,21)	60,71 (12,22)* ¹⁻⁴

Примітки: значимі розбіжності між групами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; значимі розбіжності між хлопчиками і дівчатками: # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,001$.

Таблиця 7. Кореляційний зв'язок балів PedsQL з показниками АТ, ІМТ, віком і частотою скарг у дітей з високим нормальним АТ і АГ (r)

Показники	Загальний показник		Фізичне функціонування		Психосоціальне здоров'я	
	Хлопчики	Дівчатка	Хлопчики	Дівчатка	Хлопчики	Дівчатка
САТ день, мм рт.ст.	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ДАТ день, мм рт.ст.	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Вік, роки	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ІМТ, кг/м ²	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Головний біль, бали	-0,41	-0,37	-0,35	-0,36	-0,42	-0,32
Запаморочення, бали	-0,31	-0,50	-0,23	-0,49	-0,37	-0,45
Біль у серці, бали	-0,30	-0,56	-0,29	-0,55	-0,27	-0,48

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; r — коефіцієнт кореляції; усі дані статистично вірогідні з $p < 0,05$, інші не вірогідні [NS]. Зв'язок визначений як незначний (0,20), середній (0,30) і значний (0,50).

альне функціонування не відрізнялося від показників контрольної групи. У той же час хлопчики з АГ II ст. мали нормальні показники PedsQL.

Діти з високим нормальним АТ, як хлопчики, так і дівчатка, мали нижчі порівняно зі здоровими дітьми показники, що характеризують психосоціальне здоров'я при нормальному соціальному функціонуванні.

Обговорення

Сучасні наукові бази даних мають обмежену кількість робіт, присвячених вивченню HRQoL у дітей з АГ і високим нормальним АТ. У більшості з них не використовували дані АМАТ, а діагностику АГ проводили за офісним вимірюванням АТ, що, на наш погляд, не дозволяє чітко розмежувати дітей з високим нормальним АТ і початковими етапами розвитку АГ.

Зокрема, у дослідженні, проведеному в Словенії [20], не враховували ступінь підвищення АТ. У статті вказується, що при лікуванні більшості пацієнтів використовувалась лише модифікація способу життя, це дозволяє припустити, що ступінь підвищення АТ був незначним. У цьому випадку результати, отримані в Словенії, можуть бути подібними до тих показників HRQoL, які ми отримали в дітей з АГ I ст. Крім того, на відміну від наших даних, у цій роботі дітей, які мають як первинну, так і вторинну гіпертензію, оцінювали разом. Якщо не враховувати різницю абсолютних показників HRQoL у нашій роботі та роботі, згаданий вище, виявлені тенденції можна вважати подібними. Зокрема, спільним є досить високий рівень фізичного функціонування в дітей з АГ порівняно з психосоціальним. Як і в дослідженнях, проведених у Словенії, у нашій роботі найменша кількість балів у дітей з АГ була отримана за шкалою емоційного функціонування. Підвищений рівень АТ не вплинув на рівень соціального функціонування як у нашій, так і в указаній роботі.

На відміну від даних, що повідомляли Petek et al. [20], в інших дослідженнях було встановлено, що високий показник АТ пов'язаний з добрим HRQoL у дітей [21].

У дослідженні A. Berendes et al. [21] брали участь 7697 пацієнтів віком від 11 до 17 років. Основним висновком цього дослідження було те, що підлітки з підвищеним АТ виявили значно кращі показники якості життя і

нижчий рівень дистресу. Загальний бал у дітей з АГ був у межах 73,4 [10,0] бала і був статистично вірогідно більшим порівняно з дітьми з нормальним рівнем АТ (72,5 [10,4] бала, $p = 0,006$). «Фізичне самопочуття» становило 72,7 [15,5] бала проти 70,4 [16,6] бала ($p = 0,001$).

Автори зазначають, що зв'язок, який вони знайшли між високим АТ, самопочуттям і низьким рівнем скарг, можна пояснити відсутністю супутньої фізичної коморбідності, незрозумінням гіпертензії та двонаправленим зв'язком із пригніченими емоціями. Автори зазначають, що підвищення АТ у дітей є потенційним стресовим буфером. Ми повністю погоджуємось з цим тлумаченням причин нормальних показників HRQoL у дітей з високим АТ, оскільки в наших попередніх дослідженнях ми також отримали докази наявності певних фаз адаптації в патогенезі АГ, тісно пов'язаних зі стресом [22–24].

У проведеному нами раніше дослідженні [25] було отримано результати, подібні до тих, що подані в цій статті, проте раніше ми не враховували гендерні розбіжності. У попередній роботі було виявлено, що на початку формування АГ якість життя значно знижується (у дітей з денним САТ менше за 130 мм рт.ст.). Коли гіпертензія стабілізується, HRQoL покращується внаслідок адаптації дитини до високого рівня АТ (у дітей з денним САТ 130–150 мм рт.ст.). У дітей з дуже високим рівнем АТ рівень HRQoL був низький через недостатність адаптації. Дані, отримані в поточному дослідженні, уточнюють попередні результати, вказуючи на різницю показників HRQoL у хлопчиків і дівчаток.

У дослідженні C. Wong et al. [26], як і у нашій роботі, АТ вимірювали як вручну, так і шляхом АМАТ. На відміну від нашої роботи в дослідженні брали участь діти з вторинною АГ за наявності хронічних захворювань нирок. Загальний показник якості життя у хворих на АГ становив 79 [68, 87] бала, у нормотензивних — 82 [69, 90] бала, $p = 0,14$. Фізичне функціонування було на досить високому рівні (близько 84 балів) незалежно від тиску. Різниця між хворими з нормотензивним і гіпертензивним станом стосувалась лише шкільного функціонування, що було статистично вірогідно нижчим у пацієнтів з гіпертензією (65 [55, 80] балів порівняно з 75 [60, 85] балами, $p = 0,007$). У нашій роботі шкільне функціонування було знижено у хлопчиків з

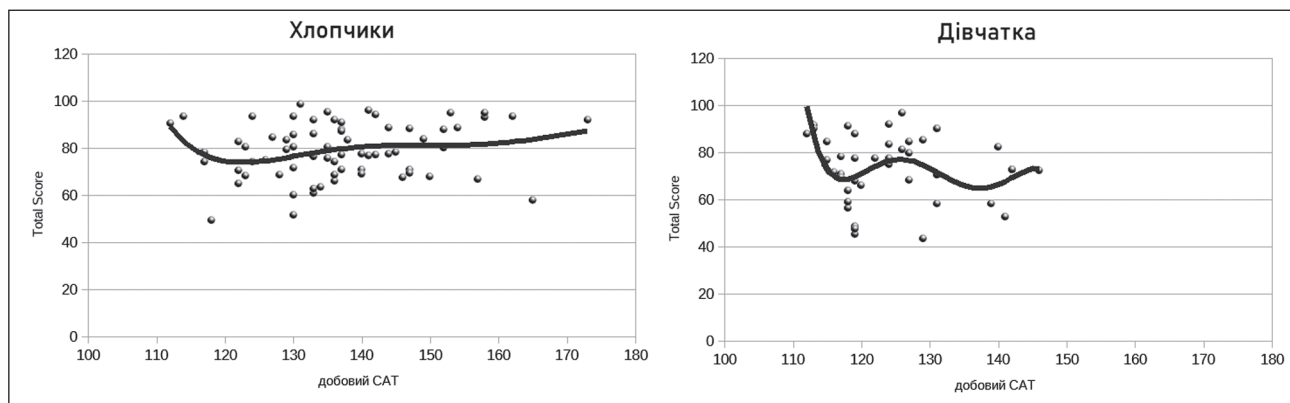


Рисунок 1. Лінія тренду залежності загального показника якості життя (Total Score) від середньодобового систолічного АТ (САТ) у хлопчиків і дівчаток

високим нормальним АТ і дівчаток з АГ II ст. Регресійний аналіз, проведений у цьому дослідженні, не виявив значного взаємозв'язку між показниками АТ у дітей із ІЧГ САТ понад 25 % і HRQoL. У нашому дослідженні також не було виявлено прямих кореляційних зв'язків з показниками АТ, що були отримані при проведенні ДМАТ. Проте це не відміння наявності зв'язків як таких. Бо вони мають, як за даними попереднього дослідження, так і за результатами цієї роботи, нелінійний характер. При менших показниках АТ діти мають нормальні показники якості життя. При прогресуванні гіпертензії (у дітей з високим нормальним АТ і АГ I ст.) показники якості життя погіршуються. Проте надалі, при стабілізації гіпертензії, знову покращуються, що більш чітко відзначається в хлопчиків. І тільки при високих середньодобових значеннях АТ, і переважно в дівчаток, якість життя погіршується.

Достатньо низький рівень HRQoL, виявлений нами в дітей з високим нормальним АТ, дозволяє розглядати цю категорію пацієнтів як групу ризику прогресування високого АТ. Ми вважаємо, що поряд з існуючими сьогодні рекомендаціями, які передбачають модифікацію способу життя дітей з високим нормальним АТ, ця категорія пацієнтів потребує більш інтенсивного лікування, спрямованого на вплив на сприйняття пацієнтами факторів стресу. На нашу думку, стабілізацію АГ слід розглядати як адаптацію організму до коливань АТ, що виникають під впливом різних стресових факторів. У зв'язку з цим ми можемо рекомендувати тест на HRQoL у дітей з високим нормальним АТ як метод виявлення групи ризику прогресування та стабілізації АГ. Крім того, для дівчаток метод оцінки HRQoL більш показаний для застосування, оскільки є для них більш чутливим критерієм, ніж для хлопчиків.

Висновки

1. Показники якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (HRQoL), у дітей 9–17 років з артеріальною гіпертензією і високим нормальним АТ залежать від рівня артеріального тиску і мають гендерні особливості. Дівчатка з АГ II ст., за винятком даних соціального функціонування, мають гірші показники HRQoL порівняно хлопчиками з АГ II ст.

2. Показники HRQoL у дітей 9–17 років з артеріальною гіпертензією та високим нормальним АТ негативно корелюють зі скаргами на головний біль (більш виражено в хлопчиків), запаморочення і біль у серці (більш виражено в дівчаток).

3. Діти з високим нормальним АТ незалежно від статі мають нижчі показники психосоціального здоров'я (за винятком соціального функціонування) порівняно з контрольною групою.

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

Інформація про фінансування. Це дослідження не отримало конкретного гранту від жодного фінансового агентства у державному, комерційному або некомерційному секторах.

Список літератури

1. Amer M., Rahman N., Nazir S.R. et al. Impact of pharmacist's intervention on disease related knowledge, medication adherence, HRQoL and control of blood pressure among hypertensive patients. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2018. 31(6). 2607-2616.
2. Oza B.B., Pate B.M., Malhotra S.D., Patel V.J. Health related quality of life in hypertensive patients in a tertiary care teaching hospital. *J. Assoc. Physicians India.* 2014. 62. 22-29.
3. Dorans K.S., Mills K.T., Liu Y., He J. Trend in prevalence and control of hypertension according to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) Guideline. *J. Am. Heart Assoc.* 2018. 7. 845-857. doi: 10.1161/JAHA.118.008888.
4. Xiao M., Zhang F., Xiao N., Bu X., Tang X., Long Q. Health-Related Quality of Life of Hypertension Patients: A Population-Based Cross-Sectional Study in Chongqing, China. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019 Jul 3. 16(13). 2348. doi: 10.3390/ijerph16132348.
5. Snarska K., Chorazy M., Szczepański M, Wojewódzka-Zeleznikowicz M., Ładny J.R. Quality of Life of Patients with Arterial Hypertension. *Medicina.* 2020. 56. 459. doi: 10.3390/medicina56090459.
6. Galenkamp H., van Oers H.A.M., Kunst A.E., Stronks K. Is quality of life impairment associated with chronic diseases dependent on educational level? *Eur. J. Public Health.* 2019. 18. doi: 10.1093/eurpub/cky27.
7. Wang C., Lang J., Xuan L., Li X., Zhang L. The effect of health literacy and self-management efficacy on the health-related quality of life of hypertensive patients in a western rural area of China: a cross-sectional study. *Int. J. Equity Health.* 2017 Jul 1. 16(1). 58. doi: 10.1186/s12939-017-0551-9.
8. Katsi V., Kallistratos M.S., Kountouras K., Sakkas P., Souliotis K., Tsioufis C. et al. Arterial hypertension and health-related quality of life. *Front. Psychiatry.* 2017. 8. 270-280. doi: 10.3389/fpsy.2017.00270.
9. van Reenen M., Janssen B. EQ-5D-5L User Guide — Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.1. 2015. http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf.
10. Bourion-Bédès S., Rousseau H., Batt M., Tarquinio P., Leb-reuilly R., Sorsana C. et al. The effects of living and learning conditions on the health-related quality of life of children and adolescents during the COVID-19 lockdown in the French Grand Est region. *BMC Public Health.* 2022 Mar 16. 22(1). 517. doi: 10.1186/s12889-022-12941-3.
11. Jeanbert E., Baumann C., Todorović A., Tarquinio C., Rousseau H., Bourion-Bédès S. Factors Associated with Discrepancy of Child-Adolescent/Parent Reported Quality of Life in the Era of COVID-19. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022 Nov 2. 19(21). 14359. doi: 10.3390/ijerph192114359.
12. Ahn S.N. The Potential Impact of COVID-19 on Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022 Nov 9. 19(22). 14740. doi: 10.3390/ijerph192214740.
13. Riiser K., Helseth S., Haraldstad K., Torbjørnsen A., Richardson K.R. Adolescents' health literacy, health protective measures, and health-related quality of life during the COVID-19 pandemic. *PLoS ONE.* 2020. 15. e0238161. doi: 10.1371/journal.pone.0238161.
14. McGuine T.A., Biese K.M., Petrovska L., Hetzel S.J., Reardon C.L., Kliethermes S. et al. Changes in the health of adolescent athletes: A comparison of health measures collected before and during the COVID-19 pandemic. *J. Athl. Train.* 2021. 56. 836-844. doi: 10.4085/1062-6050-0739.20.
15. Vallejo Slocker L., Fresneda Sánchez F.J., Vallejo Pareja M.Á. Psychological wellbeing of vulnerable children during the COVID-19 pandemic. *Psicothema.* 2020. 32. 501-507.

16. Kurz D., Braig S., Genuneit J., Rothenbacher D. Lifestyle changes, mental health, and health-related quality of life in children aged 6–7 years before and during the COVID-19 pandemic in South Germany. *Child. Adolesc. Psychiatry Ment. Health*. 2022. 16. 20. doi: 10.1186/s13034-022-00454-1.
17. Knorst J.K., Brondani B., Tomazoni F., Vargas A.W., Cós-ta M.D., da Silva Godois L. et al. COVID-19 pandemic reduces the negative perception of oral health-related quality of life in adolescents. *Qual. Life Res*. 2021. 30. 1685–1691. doi: 10.1007/s11136-021-02757-w.
18. McGuine T.A., Biese K.M., Hetzel S.J., Schwarz A., Kliethermes S., Reardon C.L. et al. High school sports during the COVID-19 pandemic: The effect of sport participation on the health of adolescents. *J. Athl. Train*. 2022. 57. 51–58. doi: 10.4085/1062-6050-0121.21.
19. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M. et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017. 140(3). e20171904.
20. Petek T., Hertiš T., Marčun Varda N. Health-related quality of life in paediatric arterial hypertension: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2018. 18(1). 146. doi: 10.1186/s12887-018-1120-0.
21. Berendes A., Meyer T., Hulpke-Wette M., Herrmann-Lingen C. Association of elevated blood pressure with low distress and good quality of life: results from the nationwide representative German health interview and examination survey for children and adolescents. *Psychosom. Med*. 2013. 75. 422–428. doi: 10.1097/PSY.0b013e31828ef0c2.
22. Марушко Ю.В., Гишчак Т.В. Фази адаптації у дітей з первинною артеріальною гіпертензією. *Современная педиатрия*. 2016. 7(79). 88–93. DOI: 10.15574/SP.2016.79.88.
23. Marushko Yu., Hyshchak T. Endothelium Dependent factors of vasoconstriction (thromboxane B2) and vasodilation (6-prostaglandin F1α) in children with primary arterial hypertension. *Puls Uczelni*. 2015. 9. 3–6.
24. Марушко Ю.В., Дмитришин О.А., Гишчак Т.В., Ювіца Т.В., Бовкун О.А. Особливості методики проведення, діагностична цінність та світові рекомендації з оцінки толерантності до фізичного навантаження у дітей (огляд літератури, власні дослідження). *Здоров'я дитини*. 2022. 17(8). 39–48. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.8.2022.1547>.
25. Marushko Y., Hyshchak T., Marushko T., Onufriev O., Zlobynets A., Khomych O. et al. Health-related quality of life in pediatric patients with high-normal blood pressure and primary arterial hypertension. *Fam. Med. Prim. Care Rev*. 2020. 22(4). 291–296. doi: <https://doi.org/10.5114/fmpcr.2020.100433>.
26. Wong C., Gerson A., Hooper S. et al. Effect of elevated blood pressure on quality of life in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol*. 2016. 31(7). 1129–1136. doi: 10.1007/s00467-015-3262-8.

Отримано/Received 07.02.2023

Рецензовано/Revised 12.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 16.02.2023 ■

Information about authors

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

Tatyana Hyshchak, MD, PhD, Professor at the Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Tgischak@i.ua, phone +38(067) 501 67 48; <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>

Tetiana Marushko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tetiana.marushko@gmail.com; tel. +38 (050) 448 15 01; <https://orcid.org/0000-0002-0442-2695>

Kostinska N.G., PhD-student, Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: redact@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1922-3381>

Khomych O.V., PhD-student, Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: redact@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9272-7159>

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 did not receive a specific grant from any funding agency in the public, commercial, or non-commercial sectors.

Yu. V. Marushko¹, T. V. Hyshchak¹, T. V. Marushko², N. G. Kostinska¹, O. V. Khomych¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Gender characteristics of health-related quality of life indicators in children with high normal blood pressure and primary hypertension

Abstract. Background. The study of health-related quality of life (HRQoL) has great practical importance for patients with hypertension. The aim of the work was to investigate the gender characteristics of HRQoL in children with primary hypertension and high normal blood pressure. **Material and methods.** One hundred and ninety-nine patients (107 boys and 92 girls) aged 9–17 years were examined. Among them, 81 children had high normal blood pressure, 44 were with stage 1 hypertension, 38 patients had hypertension stage 1 and 36 children had normal blood pressure. All patients underwent ambulatory blood pressure monitoring. The Ukrainian version of the PedsQL 4.0 scale was used to assess HRQoL. **Results.** In girls with high normal blood pressure and in the initial stages of the stable hypertension, a higher frequency of complaints of headache, dizziness, heart pain was found compared to boys, as well as a moderate and significant negative correlation between the frequency of these complaints and HRQoL indicators. The lowest PedsQL indicators were in girls with hypertension stage 2 (total score of the PedsQL 4.0 scale was 67.41 ± 9.94 points). Boys with hypertension

stage 2 had normal PedsQL scores. Regardless of gender, psychosocial health indicators were found to be low in children with high normal blood pressure compared to the control group: in girls — 70.68 ± 12.46 points ($p < 0.05$), in boys — 70.23 ± 13.09 points ($p < 0.05$). The indicators of social functioning in all children did not differ from the data of the control group. **Conclusions.** HRQoL indicators in children aged 9–17 years with hypertension and high normal blood pressure depend on the level of blood pressure and have gender characteristics. Girls with hypertension stage 2, except for social functioning data, have worse HRQoL indicators compared to boys with stable hypertension stage 2. Children with high normal blood pressure, regardless of gender, have lower psychosocial health indicators compared to the control group. HRQoL indicators are negatively correlated with complaints of headache (more pronounced in boys), dizziness and heart pain (more pronounced in girls). These data should be taken into account when assessing the state of children with high normal blood pressure and hypertension.

Keywords: children; hypertension; quality of life

Analysis of clinical and paraclinical findings in children with community-acquired pneumonia and comorbid chronic tonsillitis

Abstract. Background. Respiratory morbidity is the most frequent cause for children consulting a doctor, accounting for about one-quarter of primary care consultations. The current research aimed to analyze the clinical and paraclinical features of community-acquired pneumonia (CAP) with comorbid chronic tonsillitis in children and to assess the prognostic value of the proposed diagnostic procedures to optimize the management of patients. **Materials and methods.** The study was conducted at the Pulmonology and Allergology and Infectious Department of the Municipal Medical Establishment "Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital", Ukraine. Clinical group I included 20 children (mean age 9.40 ± 1.56 years) with uncomplicated community-acquired pneumonia and concomitant chronic tonsillitis, and the clinical group II consisted of 16 patients (mean age 9.60 ± 1.13 years) with CAP without concomitant pathology of the upper respiratory tract. **Results.** Community-acquired pneumonia in children with comorbid chronic tonsillitis is characterized by an intense proinflammatory response in the airways, which manifests itself in fever (odds ratio (OR) 6.0), malaise and fatigue (OR 14.3), persistent cough and dyspnea (OR 3.7), leukocytosis (OR 2.0), high levels of acute phase proteins (OR 4.5), activation of the oxidative protein modification according to the exhaled breath condensate examination (OR 6.0–30.0), and more frequent fungal-bacterial association according to the microbiological examination of sputum and oropharyngeal swab (OR 11.1). The obtained data suggest that parenteral antibiotic therapy was used in 20 % of patients from group I and 12.5 % from group II, while 6.3 % of children from group II received only oral antibiotics. In children with CAP and chronic tonsillitis versus comparison group, the OR of receiving parenteral antibiotic therapy for longer than 7 days reached 10.0, and the OR of oral antibiotic therapy for longer than 5 days reached 4.0. **Conclusions.** The results obtained from the study show that children with CAP and comorbid chronic tonsillitis have more pronounced clinical symptoms, accompanied by paraclinical signs of inflammation that last longer during hospital treatment and require comprehensive therapy (OR 3.3) of longer duration (OR 4.0–10.0).

Keywords: community-acquired pneumonia; chronic tonsillitis; inflammatory markers

Introduction

Respiratory diseases are the most common cause of pediatric patients seeking medical help and for decades form about half of the visits to pediatricians or family physicians [1, 2]. To date, there are many etiological factors and nosological states able to provoke damage to the airways in children. Thus, there is a need to develop clear prognostic criteria for the severity of the disease, differential diagnosis, and algorithms for further treatment of children of different ages [3–5]. At the same time, the problematic issue of re-

spiratory diseases in childhood is the peculiarities of their clinical manifestations and the effectiveness of treatment for comorbid diseases such as allergic rhinitis, sinusitis, or tonsillitis. There are currently conflicting data on both the comorbid course of bronchial asthma and allergic rhinitis or chronic obstructive pulmonary disease and the combination of inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract [6]. According to some studies, the comorbid course of asthma with chronic inflammation of the upper respiratory tract impairs the quality of life and control of asthma, but

some authors, on the contrary, emphasize the milder course of asthma when combined with allergic rhinitis [7, 8]. Thus, there are unresolved issues in the management of children with comorbid respiratory diseases that require a deeper understanding of the pathophysiology of inflammation and optimization of the individualized treatment depending on the nature and severity of inflammation in the airways.

The **objective** of the current research was to analyze the clinical and paraclinical features of community-acquired pneumonia (CAP) with comorbid chronic tonsillitis in children and to assess the prognostic value of the proposed diagnostic procedures to optimize the management of patients.

Materials and methods

The study was conducted at the Pulmonology and Allergology and Infectious Department of the Municipal Medical Establishment “Chernivtsi Regional Children’s Clinical Hospital” (Ukraine). Informed consent was obtained from all the study subjects. The study was approved by the Bioethics Committee of the Bukovinian State Medical University.

Thirty-six school-aged children with combined inflammatory pathology of the upper and lower respiratory tract in the form of uncomplicated CAP and chronic tonsillitis were examined. Some data were extracted from patients’ clinical records. The treatment of children with community-acquired pneumonia and chronic tonsillitis was carried out following regulatory documents and international protocols for the diagnosis and treatment of these nosologies. Clinical group I included 20 patients (8 boys, 12 girls, mean age 9.40 ± 1.56 years) with uncomplicated community-acquired pneumonia and concomitant chronic tonsillitis, and the clinical group II included 16 patients (7 boys, 9 girls; mean age 9.60 ± 1.13 years) with CAP without concomitant pathology of the upper respiratory tract.

To obtain sputum, a procedure was performed to induce its discharge by inhalation of serial hypertonic solutions of sodium chloride according to the method of Pavord and Pizzichini [9]. Exhaled breath condensate was sampled using a self-designed and patented device, following the recommendations of Horváth et al. [10]. In the exhaled breath condensate, the total protein content, products of protein oxidation, and proteolytic activity were measured. Biochemical studies were carried out in the accredited laboratory of the Chernivtsi Regional Children’s Clinical Hospital.

Statistical processing of the obtained data was performed using the Statistica 8.0 software (StatSoft Inc., USA). All data are represented as a mean $\pm$ standard error of the mean ($M \pm m$). Estimation of the differences between the samples was conducted using a parametric Student’s *t*-test and a nonparametric Mann-Whitney *U* test. $P < 0.05$ was accepted as statistically significant. The population analysis assessed the attributable risk (AR), relative risk (RR), and odds ratio (OR) with determination of confidence interval (95% CI).

Results

Before the hospitalization, an increase in body temperature was reported in all children from clinical group I and 62.5 % of patients from clinical group II ($p < 0.05$). At the time of admission to the hospital, fever was found in 80 and

62.5 % of patients, respectively; and on the 7th day of the inpatient treatment — only in 10 % of patients from group I ($p > 0.05$). The RR of fever during the outpatient care in children with pneumonia and comorbid chronic tonsillitis reached 23.1 (95% CI: 19.88–26.94), the OR 6.0 (95% CI: 1.20–29.9), and the AR 61.3 %. At the same time, the RR of fever on the 7th day of inpatient treatment in children from clinical group I versus patients from group II was 5.3 (95% CI: 4.98–5.68), the OR 11.1 (95% CI: 0.22–56.7), the AR 51.6 %.

On admission to the hospital, all children with community-acquired pneumonia and concomitant chronic tonsillitis (clinical group I) and 87.5 % ($p > 0.05$) of patients from clinical group II had complaints of malaise and fatigue. Thus, the OR of malaise and fatigue on admission to hospital in case of combined inflammatory pathology of the upper and lower airways was 14.3 (95% CI: 0.28–72.42), the RR 67.2, the AR 52.5 %.

At the beginning of hospital treatment, the severe cough was observed in 80 % of patients from clinical group I and 75 % from group II. On the 7th day of hospital stay, the severe cough persisted in 40 % of children from group I and in 18.8 % from group II ($p > 0.05$), on the 10th day — in 20 and 6.3 % of patients, respectively ($p > 0.05$). At the same time, the risk of persistent cough on the 10th day was characterized by the OR of 3.7 (95% CI: 1.45–9.56), the RR of 1.65, and the AR of 30 %.

On admission to the hospital, tachypnea was found in 50 % of children from group I and 56.3 % from group II ($p > 0.05$), dyspnea — in 80 and 68.8 %, respectively ($p > 0.05$).

According to the results of the chest X-ray, segmental pneumonia was found in 60 % of cases in clinical group I and 50 % in group II ($p > 0.05$), focal pneumonia — in 30 and 37.5 %, respectively ($p > 0.05$). Most children had right-sided pneumonia (70 % from clinical group I and 56.3 % from group II; $p > 0.05$), left-sided pneumonia was found in 20 and 37.5 % of cases, respectively ($p > 0.05$), and bilateral pneumonia — in 10 % of patients from group I and 6.2 % in group II ($p > 0.05$).

The leukogram of patients at the beginning of hospital treatment is given in Table 1. According to obtained results, despite the absence of significant differences in the leukogram between groups, the patients from the group II showed more intense inflammatory response. Thus, the total leukocyte count over $12 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ was found in 40 % of patients from clinical group I, and in 25 % from the group II ($p > 0.05$).

At the end of the hospital treatment, there was a tendency towards a more active inflammatory response in patients from clinical group I compared to those from group II (Table 2). A total white blood cell count over $9 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ was found in 20 % of children from group I and 12.5 % from group II ($p > 0.05$). It should be noted that the risk of the severe inflammatory response in the form of a total leukocyte count over $12 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ in case of a combined pathology of CAP and chronic tonsillitis was characterized by the OR of 2.0 (95% CI: 1.09–3.66), the RR of 1.38, and the AR of 17.1 %.

The plasma level of C-reactive protein in patients from the clinical group I reached 8.00 ± 0.55 mg/L, in group II —

6.00 ± 0.25 mg/L (p > 0.05). With a C-reactive protein level over 6 mg/L, the OR of the severe inflammation in patients with pneumonia and comorbid chronic tonsillitis versus comparison group was 4.5 (95% CI: 2.45–8.23), the RR 2.2 (95% CI: 1.70–2.89), and the absolute risk 35.8 %.

The cellular composition of sputum in patients from the clinical comparison groups is given in Table 3. With relatively higher viability of sputum cells (76 vs 68 %, respectively; p > 0.05), a higher count of eosinophils and macrophages and lower lymphocytes count was found in children from the clinical group I compared with those from group II.

According to the bacteriological examination of sputum, bacterial flora predominated in patients from both groups (30 % in clinical group I and 50 % in group II; p > 0.05). On the other hand, in 10 % of children from group I versus none in group II (p > 0.05), a fungal-bacterial association was found in both sputum and oropharyngeal swab (OR 11.1).

Catalase activity in the exhaled breath condensate was decreased in patients with CAP and chronic tonsillitis and reached 52.9 ± 21.1 in group I and 81.0 ± 14.9 μmol/min ×

× mg protein in group II (p > 0.05), which indicates the exhaustion of antioxidant defense mechanisms in conditions of the active inflammation of the upper and lower respiratory tract. Table 4 shows the indicators of the oxidative modification of proteins in the exhaled breath condensate of children from the clinical comparison groups.

Increased activity of the protein oxidation induced by inflammation and oxidative stress was found in children from clinical group I. The risk of severe inflammation of the respiratory tract at the level of protein oxidation products in the exhaled breath condensate over 80 mmol/g protein was characterized by the OR of 30 (95% CI: 5.98–150), the RR of 6.0 (95% CI: 4.27–8.44), and the AR of 79.9 % with a likelihood ratio of 4.0. A similar tendency towards a higher activity of inflammation of the upper and lower respiratory tract was confirmed by some indicators of the proteolytic activity in the exhaled breath condensate of children from the observation groups (Table 5).

The obtained results show higher proteolytic activity in the exhaled breath condensate in children from clinical

Table 1. Leukogram of patients from the clinical observation groups at the beginning of the inpatient treatment

Clinical group	Total WBC (× 10 ³ /μL)	Leukogram, %				
		Eosinophils	Neutrophils		Lymphocytes	Monocytes
			Band	Segmented		
I	9.80 ± 1.51	3.10 ± 0.66	12.90 ± 2.56	46.10 ± 5.51	34.30 ± 6.01	2.60 ± 0.40
II	9.70 ± 1.25	3.30 ± 0.96	11.90 ± 2.73	49.60 ± 4.35	32.10 ± 4.99	3.30 ± 0.57
p > 0.05						

Table 2. Leukogram of patients from the clinical observation groups at the end of the inpatient treatment

Clinical group	Total WBC (× 10 ³ /μL)	Leukogram, %				
		Eosinophils	Neutrophils		Lymphocytes	Eosinophils
			Band	Segmented		
I	7.60 ± 0.71	4.80 ± 0.98	7.00 ± 1.17	43.80 ± 5.97	40.90 ± 6.24	3.60 ± 0.50
II	6.90 ± 0.40	3.70 ± 0.64	5.30 ± 0.89	38.90 ± 3.37	49.80 ± 3.72	2.30 ± 0.30
p > 0.05						p < 0.05

Table 3. Cellular composition of sputum in patients from the clinical comparison groups, %

Clinical group	Eosinophils	Neutrophils	Lymphocytes	Macrophages	Epitheliocytes
I	4.00 ± 1.40	65.50 ± 5.50	2.00 ± 0.62	23.50 ± 4.50	22.50 ± 5.50
II	0.10 ± 0.17	75.70 ± 11.33	7.30 ± 1.85	17.00 ± 2.77	33.70 ± 5.84
p < 0.05		p > 0.05	p < 0.05	p > 0.05	

Table 4. Indicators of oxidative protein modification in the exhaled breath condensate of children from the comparison groups

Clinical group	Total protein, g/L	Protein oxidation products, mmol/mg protein	
		Basic hydrazones	Neutral hydrazones
I	3.00 ± 0.35	80.00 ± 1.84	8.20 ± 0.30
II	3.20 ± 0.28	65.80 ± 5.60	7.90 ± 0.79
p > 0.05		p < 0.05	p > 0.05

group I versus group II. The OR of severe inflammation in the airways at the activity of high-molecular weight protein lysis in the exhaled breath condensate over 1.35 ml/h in patients from group I versus group II reached 20.0, the RR 4.0, the AR 74.9 % at the accuracy of 63.6 % and a likelihood ratio of 67.0. The risk of the chronic inflammation and the conformation of cell collagen in patients with pneumonia and comorbid chronic tonsillitis was confirmed by indicators of collagen lysis activity in the exhaled breath condensate over 0.24 ml/h in patients from group I versus group II with an OR of 6.0 (95% CI: 3.25–11.11), the RR of 2.4, the AR of 42 %.

It was found that children from the clinical group I required inpatient treatment for 15.10 ± 1.43 days, and those from group II — for 14.80 ± 1.10 days ($p > 0.05$). Intravenous (IV) fluid therapy (normal saline solution) was received by 90 % of patients from clinical group I and 62.5 % from group II ($p > 0.05$). Parenteral antibiotic therapy was used in 20 % of cases in group I and in 12.5 % in group II, while 6.3 % of children from group II received only oral antibiotics. A combination of oral and parenteral antimicrobial therapy was administered to 80 % of children from group I and 81.2 % from group II ($p > 0.05$). The average duration of IV fluid and antibiotic therapy in children from the clinical comparison groups is shown in Fig. 1.

The obtained data suggest that the patients from the clinical group I required somewhat longer IV fluid and antibiotic therapy during the hospital treatment. Thus, the RR of IV fluid therapy for longer than 5 days in patients from group I compared with those from group II was 3.9 (95% CI: 3.14–4.74), the OR 9.0 (95% CI: 4.20–19.28), and the AR 47.6 %. In children with CAP and chronic tonsillitis versus comparison group, the RR of receiving parenteral antibiotic therapy for longer than 7 days reached 33.4 (95% CI: 27.45–40.64), the OR was 10.0 (95% CI: 2.00–49.94), the AR 66.5 %. The RR of oral antibiotic therapy for longer than 5 days reached 2.2 (95% CI: 1.73–2.68), the OR 4.0 (95% CI: 2.14–7.49), and the AR 33.0 %.

The parenteral antibacterial therapy included cephalosporins (40 % of cases in group I and 43.8 % in group II; $p > 0.05$), aminoglycosides (10 and 12.5 % of cases, respectively; $p > 0.05$), or their combination (50 and 31.2 %; $p > 0.05$). Oral antibacterial therapy included penicillins (30 % of cases in group I and 25 % in group II; $p > 0.05$), macrolides (30 and 25 %, respectively; $p > 0.05$), or cephalosporins (20 and 43.7 %; $p > 0.05$).

In patients with CAP and chronic tonsillitis, the risk of receiving three or more antibiotics during hospital treatment was characterized by the OR of 3.3 (95% CI: 1.84–5.91), the RR of 1.8 (95% CI: 1.28–2.49), and the AR of 29 %. It should be noted that 20 % of patients from group I had re-

commendations to continue antibacterial therapy after discharge from the hospital. Thus, children with CAP and comorbid chronic tonsillitis compared with patients with CAP more often require combination antibiotic therapy (OR 3.3) of longer duration (OR 4.0–10.0) during hospital treatment and its continuation during outpatient treatment (OR 25.0).

Discussion

The inflammatory biomarkers of sputum and exhaled breath condensate have been analyzed in a wide range of pathologies, including respiratory diseases. These diagnostic methods are actively used to determine the activity and nature of the inflammatory process and contribute to expanding the collection of available non-invasive technics to study pathological mechanisms underlying respiratory disorders [11–14]. The obtained data on the inflammatory biomarkers of sputum and exhaled breath condensate in comorbid conditions used to determine the severity of the inflammatory process are confirmed in other research on pneumonia. Some findings indicate an increase in the protein level in sputum or exhaled breath condensate in patients with chronic obstructive pulmonary disease [15–18].

The results of our study showed that children with the combined course of CAP and chronic tonsillitis had a more intense proinflammatory response in the airways, which is confirmed by a leukocytosis (OR 2.0), higher levels of acute phase proteins (OR 4.5), activation of the oxidative protein modification according to the exhaled breath condensate examination (OR 6.0–30.0), and more frequent fungal-bacterial association according to the microbiological examination of sputum and oropharyngeal swab (OR 11.1). Apparently, this can be explained by the prolonged activation of the proinflammatory cytokines and blood granulocytes caused by chronic inflammation of the pharyngeal

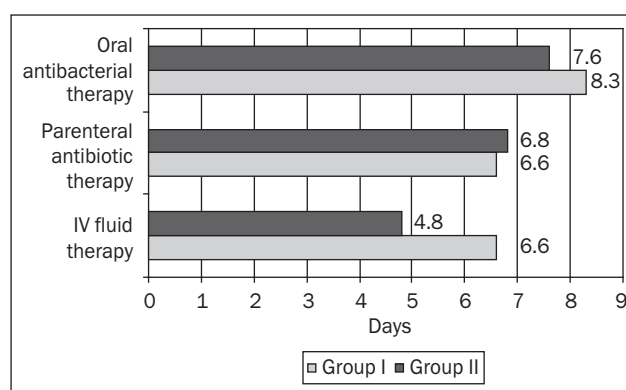


Figure 1. The average duration of the IV fluid and antibacterial therapy in children from clinical comparison groups

Table 5. Indicators of proteolytic activity in the exhaled breath condensate of children from the comparison groups, ml/h

Clinical group	LMW protein lysis	HMW protein lysis	Collagen lysis
I	1.49 ± 0.30	1.35 ± 0.03	0.23 ± 0.04
II	1.54 ± 0.12	1.20 ± 0.04	0.16 ± 0.03
	p > 0.05	p < 0.05	p > 0.05

lymphoid ring. The research findings regarding the more frequent need for antimicrobial therapy and its longer duration in children with comorbid acute or chronic bacterial tonsillitis generally coincide with the literature data [19, 20].

Conclusions

The results obtained from the study show that children with CAP and comorbid chronic tonsillitis compared to those with CAP have more severe clinical symptoms like fever, malaise and fatigue, cough and dyspnea, accompanied by paraclinical signs of inflammation (leukocytosis, high levels of acute phase proteins, activation of the oxidative protein modification) that last longer during hospital treatment and require comprehensive therapy of longer duration.

References

1. Self W.H., Grijalva C.G., Zhu Y. et al. Rates of emergency department visits due to pneumonia in the United States, July 2006 – June 2009. *Acad. Emerg. Med.* 2013. 20(9). 957-960. doi: 10.1111/acem.12203.
2. Neuman M.I., Shah S.S., Shapiro D.J., Hersh A.L. Emergency department management of childhood pneumonia in the United States prior to publication of national guidelines. *Acad. Emerg. Med.* 2013. 20(3). 240-246. doi: 10.1111/acem.12088.
3. Principi N., Esposito S. Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. *Thorax.* 2011. 66(9). 815-822. doi: 10.1136/thx.2010.142604.
4. Uwaezuoke S.N., Ayuk A.C. Prognostic scores and biomarkers for pediatric community-acquired pneumonia: how far have we come? *Pediatric Health Med. Ther.* 2017. 8. 9-18. doi: 10.2147/PHMT.S126001.
5. Reed C., Madhi S.A., Klugman K.P., Kuwanda L., Ortiz J.R., Finelli L. et al. Development of the Respiratory Index of Severity in Children (RISC) score among young children with respiratory infections in South Africa. *PLoS One.* 2012. 7(1). e27793. doi: 10.1371/journal.pone.0027793.
6. Chawes B.L. Upper and lower airway pathology in young children with allergic- and non-allergic rhinitis. *Dan. Med. Bull.* 2011. 58(5). B4278.
7. Compalati E., Ridolo E., Passalacqua G., Braidò F., Villa E., Canonica G.W. The link between allergic rhinitis and asthma: the united airways disease. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2010. 6(3). 413-423. doi: 10.1586/eci.10.15.
8. Mastroianni C., Posa D., Cipriani F., Caffarelli C. Asthma and allergic rhinitis in childhood: what's new. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016. 27(8). 795-803. doi: 10.1111/pai.12681.
9. Pavord I.D., Pizzichini M.M., Pizzichini E., Hargreave F.E. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax.* 1997. 52(6). 498-501. doi: 10.1136/thx.52.6.498.
10. Horváth I., Hunt J., Barnes P.J., Alving K., Antczak A., Baraldi E. et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur. Respir. J.* 2005. 26(3). 523-548. doi: 10.1183/09031936.05.00029705.
11. Wallace M.A.G., Pleil J.D. Evolution of Clinical and Environmental Health Applications of Exhaled Breath Research: Review of Methods and Instrumentation for Gas-phase, Condensate, and Aerosols. *Anal. Chim. Acta.* 2018. 1024. 18-38. doi: 10.1016/j.aca.2018.01.069.
12. Peralbo-Molina A., Calderón-Santiago M., Priego-Capote F., Jurado-Gámez B., Luque de Castro M.D. Metabolomics analysis of exhaled breath condensate for discrimination between lung cancer patients and risk factor individuals. *J. Breath. Res.* 2016. 10(1). 016011. doi: 10.1088/1752-7155/10/1/016011.
13. Horváth I., Barnes P.J., Loukides S., Sterk P.J., Högman M., Olin A.-C. et al. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *Eur. Respir. J.* 2017. 49(4). 1600965. doi: 10.1183/13993003.00965-2016.
14. Bean H.D., Zhu J., Sengle J.C., Hill J.E. Identifying methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) lung infections in mice via breath analysis using secondary electrospray ionization-mass spectrometry (SESI-MS). *J. Breath. Res.* 2014. 8(4). 041001. doi: 10.1088/1752-7155/8/4/041001.
15. Schnabel R., Fijten R., Smolinska A., Dallinga J., Boumans M.-L., Stobberingh E. et al. Analysis of volatile organic compounds in exhaled breath to diagnose ventilator-associated pneumonia. *Scientific Reports.* 2015. 5. 17179. doi: 10.1038/srep17179.
16. Aliberti S., Morlacchi L.C., Faverio P., Fernandez-Botran R., Cosentini R., Mantero M. et al. Serum and exhaled breath condensate inflammatory cytokines in community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Pneumonia.* 2016. 8. 8. doi: 10.1186/s41479-016-0009-7.
17. Gaida A., Holz O., Nell C., Schuchardt S., Lavae-Mokhtari B., Kruse L. et al. A dual center study to compare breath volatile organic compounds from smokers and non-smokers with and without COPD. *J. Breath. Res.* 2016. 10(2). 026006. doi: 10.1088/1752-7155/10/2/026006.
18. Allers M., Langejuergen J., Gaida A., Holz O., Schuchardt S., Hohlfeld J.M. et al. Measurement of exhaled volatile organic compounds from patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using closed gas loop GC-IMS and GC-APCI-MS. *J. Breath. Res.* 2016. 10(2). 026004. doi: 10.1088/1752-7155/10/2/026004.
19. Gottlieb M., Long B., Koyfman A. Clinical Mimics: An Emergency Medicine-Focused Review of Streptococcal Pharyngitis Mimics. *J. Emerg. Med.* 2018. 54(5). 619-629. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.01.031.
20. Windfuhr J.P., Toepfner N., Steffen G., Waldfahrer F., Berner R. Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016. 273(4). 973-987. doi: 10.1007/s00405-015-3872-6.

Received 03.02.2023

Revised 08.02.2023

Accepted 13.02.2023 ■

Information about authors

Olexander Teslitskiy, PhD student, Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: teslickij@gmail.com
 Olena Koloskova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: koloskova.olena@bsmu.edu.ua; phone: +380506553988; https://orcid.org/0000-0002-8878-7041
 Tetiana Bilous, MD, PhD, Professor at the Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: bilous.tetiana@bsmu.edu.ua; phone: +380502213516; https://orcid.org/0000-0002-9469-401X
 Galyna Bilyk, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: bilyk.galyna@bsmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0003-2300-1391
 Volodymyr Khodorovskyy, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pathological Physiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: khodorovskyy.volodymyr@bsmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-4380-9884
 Tetiana Shchudrova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pharmacology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: shchudrova.tetiana@bsmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0003-4186-2013

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.

Теслицький О., Колоскова О., Білоус Т., Білик Г., Ходоровський В., Щудрова Т.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Аналіз клінічної і параклінічної картини в дітей із позалікарняною пневмонією та коморбідним хронічним тонзилітом

Резюме. Актуальність. Найбільш частою причиною звернення дітей та їх батьків до лікаря є респіраторні захворювання, на які припадає значна частка звернень на амбулаторному етапі. **Метою** цього дослідження було проаналізувати клінічні й параклінічні особливості позалікарняної пневмонії (ПЛП) у дітей різного віку із коморбідним хронічним тонзилітом та оцінити прогностичну цінність запропонованих діагностичних заходів для оптимізації ведення пацієнтів. **Матеріали та методи.** Дослідження проводили на базі пульмонологічного, алергологічного та інфекційного відділень КНУ «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» (Україна). До І клінічної групи увійшли 20 пацієнтів (середній вік $9,40 \pm 1,56$ року) із неускладненою позалікарняною пневмонією та супутнім хронічним тонзилітом, до ІІ клінічної групи — 16 осіб (середній вік $9,60 \pm 1,13$ року) із ПЛП без супутньої патології верхніх дихальних шляхів. **Результати.** Позалікарняна пневмонія в дітей із коморбідним хронічним тонзилітом характеризується інтенсивною запальною реакцією в дихальних шляхах, що проявляється лихоманкою (відношення шансів (ВШ) 6,0), загальною слабкістю (ВШ 14,3), постійним кашлем та задишкою (ВШ 3,7), лейкоцито-

зом (ВШ 2,0), високими рівнями протеїнів гострої фази (ВШ 4,5), активацією окисної модифікації протеїнів за даними дослідження конденсату видихуваного повітря (ВШ 6,0–30,0), а також частішими грибово-бактеріальними асоціаціями за мікробіологічним дослідженням мокротиння й мазка з ротоглотки (ВШ 11,1). Отримані дані свідчать про те, що парентеральна антибіотикотерапія застосовувалася в 20 % хворих І групи та 12,5 % пацієнтів ІІ групи, тоді як 6,3 % дітей ІІ групи отримували тільки пероральні антибіотики. В осіб із ПЛП та хронічним тонзилітом на відміну від групи порівняння ВШ отримання парентеральної антибіотикотерапії довше 7 днів досягало 10,0, а пероральної антибіотикотерапії довше 5 днів — 4,0. **Висновки.** Отримані результати дослідження свідчать про те, що діти з ПЛП та коморбідним хронічним тонзилітом мають більш виражену клінічну симптоматику, що супроводжується параклінічними ознаками запалення, які зберігаються довше під час стаціонарного лікування та потребують комплексної терапії (ВШ 3,3) і більшої її тривалості (ВШ 4,0–10,0).

Ключові слова: позалікарняна пневмонія; хронічний тонзиліт; маркери запалення

The role of vitamin D in metabolically unhealthy obesity in children

Abstract. Background. Vitamin D deficiency is associated with impaired glucose tolerance, insulin resistance, metabolic syndrome, and an increased risk of developing type 2 diabetes. Aim: to study the role of vitamin D levels associated with single nucleotide variants (SNV) of the vitamin D receptor (VDR) gene in the development of metabolically unhealthy obesity (MUO) in children. **Materials and methods.** Two hundred and ten obese children aged 6–18 years were examined. The main group ($n = 125$) was represented by children with MUO. The control group ($n = 85$) included children with metabolically healthy obesity (MHO). Whole genome sequencing (CeGat, Germany) was performed in 31 randomly selected children of the main and 21 children of the control group. The level of serum 25-hydroxyvitamin D (Synevo, Ukraine) was measured in all children. Verification of results: calculation of Spearman's correlation coefficient (r) and p -value for each variable. **Results.** The mean serum level of 25-hydroxyvitamin D was significantly lower in children with MUO than in those with MHO: 14.57 ± 1.63 ng/mL versus 28.82 ± 1.93 ng/mL ($t = 5.64$, $p = 0.00061$). In patients with MUO, serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with the following predictors. Highly significant factors ($0.7 \leq |r| < 1$): osteopenia ($r = -0.73$). Factors of average significance ($0.3 \leq |r| < 0.7$): prolactinemia ($r = -0.57$); waist circumference/height ratio > 0.5 ($r = -0.41$); AA genotype SNP VDR rs12721365 ($r = -0.41$) and AA genotype SNP VDR rs2228572 ($r = -0.39$); metabolic-associated fatty liver disease ($r = -0.39$); physiological postprandial glycemia ($r = 0.38$); level of interleukin- β ($r = -0.36$); triglyceridemia ($r = -0.34$); body mass index ($r = -0.33$); adiponectinemia ($r = 0.32$); arterial diastolic hypertension ($r = -0.32$). Low-significant factors ($0 < |r| < 0.3$): polycystic ovary syndrome ($r = -0.28$); GG genotype SNP VDR rs2228570 ($r = 0.27$); waist circumference ($r = -0.27$); extreme obesity ($r = -0.27$); male sex ($r = 0.26$); hip circumference ($r = -0.24$); levels of high-density lipoprotein cholesterol ($r = 0.24$); serum gamma-glutamyl transpeptidase ($r = -0.23$); free thyroxine ($r = 0.22$); thyroid-stimulating hormone ($r = -0.22$); free triiodothyronine ($r = 0.2$). **Conclusions.** The development of cardiometabolic risk and vitamin D deficiency in obese children is associated with the presence of AA/AG genotypes SNV VDR rs12721365, rs2228572, rs2228570.

Keywords: children; metabolically unhealthy obesity; vitamin D receptor gene; single nucleotide variants; 25-hydroxyvitamin D

Introduction

Currently, the global prevalence of overweight and obesity is 52 % (39 % for overweight and 13 % for obesity) and is expected to exceed 57 % by 2030. According to the World Health Organization [48], overweight and obesity are associated with premature death in 4 million people annually.

Obesity is a multifactorial disease, which is caused by the combined influence of both pathogenic exogenous factors, which include an unhealthy lifestyle, and genetic factors [2], such as single nucleotide variants (SNV) of the vitamin D

receptor gene (VDR) (NR1H1, PPP1R163, ID: 7421) [3, 4, 31, 35].

The VDR gene (Baker et al., 1988), which encodes the vitamin D receptor, is located on the long arm of chromosome 12 (q12-q14), contains 11 exons, and spans a region of approximately 75 kb [41, 46].

Vitamin D exerts its effect on target tissues by binding to the cytosolic/nuclear VDR, which is a member of the steroid/thyroid hormone receptor family. After binding to the ligand, VDR forms a heterodimer with the retinoid X

receptor (RXR), the formed complex $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR-RXR functions as a transcription factor that changes the transcriptional activity of numerous genes involved in the regulation of metabolism substances, modulation of the immune, cardiovascular and other systems of the human body [8, 12, 13, 15, 25, 32]. From an evolutionary point of view, vitamin D plays a more significant role in energy metabolism than in osteogenesis. An inverse correlation has been demonstrated between low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and obesity [10]. Including the activity of the VDR, receptor modulates carbohydrate metabolism. Thus, it has been found that the vitamin D receptor is expressed in all nucleated cells, including pancreatic β -cells. In turn, vitamin D not only stimulates the synthesis of insulin by the pancreas, but also reduces the level of insulin resistance by activating the expression of insulin receptors [14, 44]. Vitamin D modulates lipid and glucose metabolism in the liver, inhibits the activity of inflammation and chronic oxidative stress caused by hyperglycemia [9, 47]. Thus, the formation of a metabolically unhealthy obesity (MUO) in childhood may be due to SNV of the VDR gene.

Currently, 111 different VDR gene SNVs have been identified, described in 41 studies, but the effect of VDR gene SNVs on VDR protein function and signaling is largely unknown. Of these, the potential effects on the formation of MUO, type 2 diabetes mellitus are most significantly represented in four adjacent SNV VDR: *ApaI*, *BsmI*, *TaqI*, *FokI* [37].

Aim: to study the role of vitamin D levels associated with SNV of the VDR gene in the development of MUO in children.

Materials and methods

Participants provided written informed consent, and research protocols and procedures were approved according to the ethical standards of the Helsinki Declaration 2013 and by the Human Research Ethics Committee of Dnipro State Medical University (ethical approval DSMU/EC/19/1107). Time of data collection: January 2020 — December 2022.

Design: observational, analytical, longitudinal, cohort study.

Inclusion criteria: polygenic obesity (body mass index (BMI) $\geq 97^{\text{th}}$ percentile), age 6–18 years. Exclusion criteria: monogenic and/or syndromic obesity, pregnancy.

Two hundred and ten obese children aged 6–18 years were examined. The main group ($n = 125$) was represented by patients with MUO. The control group ($n = 85$) included children with metabolically healthy obesity (MHO). For inclusion in the main observation group, the presence of abdominal obesity and two of the following criteria were taken into account: 1) fasting glycemia ≥ 5.6 mmol/L [18] and/or, according to the recommendations of the IDEFICS Study, the level of basal insulinemia above the 90th percentile [40]; 2) high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ≤ 1.03 mmol/L or less than the 10th percentile of the age norm [19]; 3) triglycerides (TG) ≥ 1.7 mmol/L or more than the 90th percentile of the age norm; 4) systolic blood pressure and diastolic blood pressure (DBP) above the 90th percentile for a given age, gender and height [22]. The abdominal type of obesity was determined according to the consensus of the International Diabetes Federation, based on the excess of

the waist circumference over the 90th percentile for children 6–15 years old or more than 94 cm for boys aged 16–18 years and more than 80 cm for 16–18-year-old girls [5].

The level of 25(OH)D in blood serum was studied by the immunochemical method with chemiluminescent detection using the Architect i2000 analyzer and the ABBOTT Diagnostics test system (USA). Reference values indicating risk of insufficient intake < 30 ng/mL, vitamin D deficiency of 20 ng/mL.

To study the role of proinflammatory markers in the development of meta-inflammation in children with obesity, the serum levels of interleukin- 1β (IL- 1β), IL-6, C-reactive protein (CRP) were evaluated. IL- 1β was detected by the immunochemical method with chemiluminescence immunoassay. Analyzer and test system: Immulite (Siemens AG, Germany). The reference value of IL- 1β level was 0–5 pg/mL. IL-6 was determined by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a Cobas 6000/Cobas 8000 kit provided by Roche Diagnostics (Switzerland). The reference value of IL-6 level was 1.5–7.0 pg/mL. The level of CRP was measured using the turbidimetric immunoassay method. Analyzer and test system: Cobas 6000 (with 501 modules), Roche Diagnostics (Switzerland). The CRP of 0–5 mg/dL was considered the reference value. Leptin was determined using ELISA. Analyzer and test system: Tecan Sunrise (LDN, Germany). The reference value of leptin level for boys was 2–5.6 ng/mL, for girls — 3.7–11.1 ng/mL. Adiponectin was tested using ELISA. Analyzer and test system: Mediagnost GmbH (Germany). Interpretation of the results was carried out as follows: low cardiovascular risk — more than 10 $\mu\text{g/mL}$; moderate cardiovascular risk — 7–10 $\mu\text{g/mL}$; high cardiovascular risk — 4–7 $\mu\text{g/mL}$; very high cardiovascular risk — less than 4 $\mu\text{g/mL}$.

Measurement of bone mineral density (BMD) was performed on the calcaneus by ultrasonic densitometry using the Osteosys Sonost 2000 apparatus (Korea). Osteoporosis was defined as a BMD Z-score of 2.5 SD or more below the mean. Osteopenia was defined as a BMD Z-score from –1.0 to –2.5 [29, 30].

The whole genome sequencing (NGS, Illumina CSeqPro®, CeGaT, Germany) was performed in 31 children of the main and 21 children of the control group, the sample was qualitatively homogeneous in relation to the general population. Average amount of DNA (μg) in samples — 0.875. Library preparation: a quantity used is 50 ng. Library preparation kit: Twist Human Core Exome plus Kit (Twist Bioscience). Sequencing parameters: NovaSeq 6000; 2×100 bp.

Bioinformatic analysis — demultiplexing of the sequencing reads was performed with Illumina bcl2fastq (version 2.20). Adapters were trimmed with Skewer, version 0.2.2 [26]. DNA-Seq: trimmed raw reads were aligned to the human reference genome (hg19-cegat) using the Burrows-Wheeler Aligner, BWA-mem version 0.7.17-cegat [33]. ABRA version 2.18 and Genotype Harmonizer v. 1.4.20 were used for local restructuring of readings in target regions to improve more accurate detection of indels in the genome during mutagenesis [17, 36].

Reference sequence obtained from the National Center for Biotechnology Information RefSeq database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq>) [43].

Statistical analysis of the obtained results was carried out using a package of application programs Statistica 6.1 (number AGAR909E415822FA) with the help a personal computer based on an Intel processor Pentium 4. Depending on the test result, parametric and non-parametric statistical methods were used. Correlation analysis was used to analyze 100 indicators of clinical, laboratory-instrumental and molecular genetic examinations in 210 children. To assess the relationship between quantitative traits, correlation analysis was used according to the Pearson method, and between qualitative traits, a non-parametric ranking method was used according to Spearman's analysis (r). Only essential connections were taken into account ($p < 0.05$).

Results

The mean age of patients in the main and control groups was 12.15 ± 0.09 and 12.24 ± 0.73 years, respectively. The proportion of boys in the main group was $56.14 \pm 6.61\%$, while in the control group, it was $48.17 \pm 6.86\%$ ($p \geq 0.05$).

In obese children, the average serum level of 25(OH)D was 21.70 ± 1.78 ng/mL and was regarded as a risk of insufficient intake of vitamin D. The average level of 25(OH)D in blood serum of children with MUO (14.57 ± 1.63 ng/mL) was significantly lower than in those with MHO (28.82 ± 1.93 ng/mL); $t = 5.64$, $p = 0.00061$.

The correlation galaxy of associations between the level of 25(OH)D in the blood serum and metabolic, molecular genetic parameters in MUO is shown in Fig. 1.

Anthropometric criteria

Based on the analysis, a direct correlation was found between the level of 25(OH)D in the blood serum and child's height ($r = 0.28$, $p < 0.05$). At the same time, there is a negative correlation between the serum level of 25(OH)D and anthropometric indicators characterizing a positive energy balance: waist circumference/height ratio > 0.5 ($r = -0.41$); BMI ($r = -0.33$); waist circumference ($r = -0.27$); extreme obesity ($r = -0.27$); hip circumference ($r = -0.24$), $p < 0.05$.

Gender and age criteria

A direct relationship was found between the level of 25(OH)D in

the blood serum and the age of the child ($r = 0.3$), as well as the male gender of the examined patients ($r = 0.26$, $p < 0.05$).

Proinflammatory status

Based on a molecular immunological study, we found a positive correlation between serum levels of 25(OH)D and adiponectin ($r = 0.32$), which is known to be produced by adipocytes of white adipose tissue and is characterized by antidiabetic, antiatherogenic and anti-inflammatory properties. In turn, we found that the concentration of the pyroptosis marker IL-1 β is inversely proportional to the level of 25(OH)D in the blood serum ($r = -0.36$, $p < 0.05$).

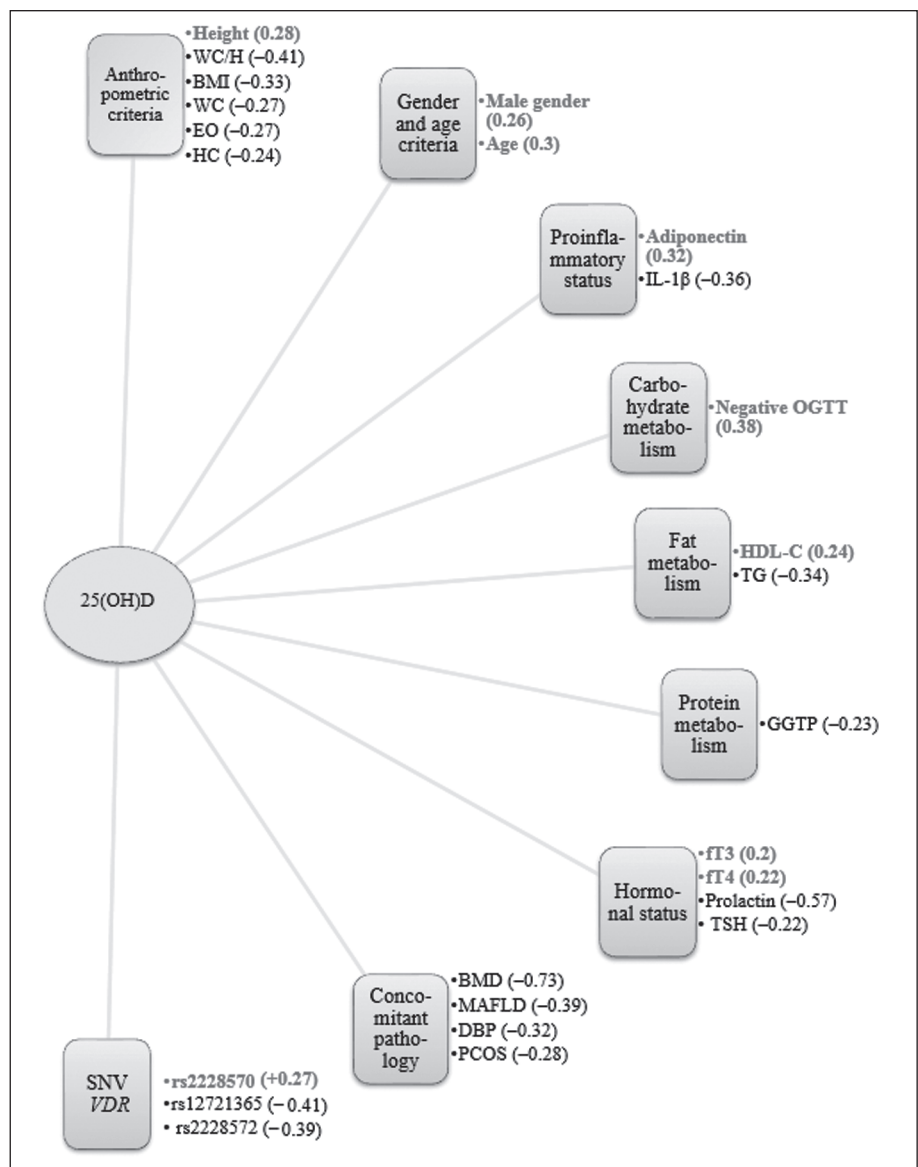


Figure 1. Correlation galaxy of associations between the level of 25(OH)D in blood serum and metabolic, molecular genetic parameters in children with MUO

Notes: WC/H – waist circumference/height ratio; EO – extreme obesity; HC – hip circumference; OGTT – oral glucose tolerance test; GGTP – gamma-glutamyl transpeptidase; fT4 – free thyroxine; fT3 – free triiodothyronine; TSH – thyroid-stimulating hormone; PCOS – polycystic ovary syndrome; MAFLD – metabolic-associated fatty liver disease.

Carbohydrate metabolism

The correlation diagram shows a direct relationship between the level of 25(OH)D in blood serum and the level of physiological postprandial glycemia after an oral glucose tolerance test ($r = 0.38$, $p < 0.05$).

Fat metabolism

Based on the study of lipid metabolism, a weak correlation was found between the levels of 25(OH)D and HDL-C content ($r = 0.24$) in blood serum. At the same time, an inverse proportional relationship was revealed between the level of 25(OH)D in blood serum and triglyceridemia ($r = -0.34$; $p < 0.05$).

Protein metabolism

Correlation analysis revealed a weak negative relationship between the levels of 25(OH)D and gamma-glutamyl transpeptidase enzyme in blood serum ($r = -0.23$; $p < 0.05$).

Hormonal status

The study of thyroid status in patients with MUO demonstrated a direct correlation between the levels of 25(OH)D and free thyroxine ($r = 0.22$), free triiodothyronine ($r = 0.2$) in blood serum. Interestingly, our study found a negative correlation between the level of 25(OH)D and thyroid-stimulating hormone ($r = -0.22$), as well as prolactinemia ($r = -0.57$), $p < 0.05$.

Concomitant pathology

The MUO phenotype in children was characterized by an inverse correlation between the level of 25(OH)D in the blood serum and the presence of comorbid pathology: bone mineralization associated with osteopenia ($r = -0.73$); metabolic-associated fatty liver disease ($r = -0.39$); the level of diastolic blood pressure associated with the risk of arterial hypertension ($r = -0.32$), polycystic ovary syndrome ($r = -0.28$; $p < 0.05$).

SNV VDR

The distribution of genotype frequencies was in Hardy-Weinberg equilibrium in both calculated groups. The association of AA genotype SNV *VDR* rs12721365 ($r = -0.41$), AA genotype SNV *VDR* rs2228572 ($r = -0.39$) and GG genotype SNV *VDR* rs2228570 ($r = 0.27$) with vitamin D deficiency was found in children with MUO, $p < 0.05$.

Thus, in children with MUO, the level of 25(OH)D in the blood serum is associated with genetic and clinical and laboratory factors. These factors were conditionally divided into three groups according to the degree of association with the level of 25(OH)D in blood serum.

The first group, which was characterized by a high level of dependence ($0.7 \leq |r| < 1$) on the serum level of 25(OH)D, was represented by osteopenia ($r = -0.73$). The second group of factors that with mean strength ($0.3 \leq |r| < 0.7$) correlated with serum 25(OH)D levels included: prolactinemia ($r = -0.57$); waist circumference/height ratio > 0.5 ($r = -0.41$); AA genotype SNP *VDR* rs12721365 ($r = -0.41$) and AA genotype SNP *VDR* rs2228572 ($r = -0.39$); metabolic-associated fatty liver disease ($r = -0.39$); physiological postprandial glycemia ($r = 0.38$); IL-1 β ($r = -0.36$); trigly-

ceridemia ($r = -0.34$); BMI ($r = -0.33$); adiponectinemia ($r = 0.32$); arterial diastolic hypertension ($r = -0.32$). And the third group of low-associated factors ($0 < |r| < 0.3$) included: polycystic ovary syndrome ($r = -0.28$); GG genotype SNP *VDR* rs2228570 ($r = 0.27$); waist circumference ($r = -0.27$); extreme obesity ($r = -0.27$); male sex ($r = 0.26$); hip circumference ($r = -0.24$); serum GGTP activity ($r = -0.23$); blood levels of HDL-C ($r = 0.24$); free thyroxine ($r = 0.22$); thyroid-stimulating hormone ($r = -0.22$); free triiodothyronine ($r = 0.2$).

Discussion

According to a meta-analysis by V.I. Fiamenghi and E.D. de Mello [21], obese children and adolescents have a higher relative risk of vitamin D deficiency than non-obese children of 1.41 (95% CI: 1.26–1.59, $p < 0.01$), which is consistent with our study demonstrating a direct association of hypovitaminosis D and MUO, including extreme obesity. According to various authors, hypovitaminosis D occurs in 76–90 % of patients with extreme obesity before bariatric intervention [6, 11]. Hypovitaminosis D is accompanied by a decrease in the activity of mechanisms for maintaining an optimal calcium level in the body, which leads not only to the development of osteopenia, but also to a violation of energy metabolism, cell differentiation and induction of low-level inflammation [43].

Our data on the association of 25(OH)D level with clinical, biochemical, molecular genetic parameters and data from instrumental research in children aged 6–18 years with MUO allow us to conclude that there is a positive relationship between vitamin D and such an anthropometric indicator, as a linear growth of a child, which determines physical development, and negative correlation with obesogenic indicators, including waist circumference/height ratio, waist circumference, hip circumference, BMI. In addition, our results demonstrate a direct correlation between physiological 25(OH)D levels, age, and male gender, confirming data from other studies on a higher risk of hypovitaminosis D in young girls [45] and obese women [23]. Samantha L. Huey et al. [27], reviewing 139 studies on the effect of vitamin D on linear growth in children under 5 years of age, concluded that oral vitamin D supplementation increased length/height Z-score for age.

Low serum levels of 25(OH)D in children with MUO, identified in our study, are associated with the risk of developing cardiometabolic disorders: an increase in TG levels, a decrease in HDL-C concentration, and the development of postprandial hyperglycemia. An increased risk of vitamin D deficiency dyslipidemia has been detected by Pei Xiao et al. [50]. The authors found that children with persistent vitamin D deficiency had significantly elevated serum levels of free cholesterol, TG, and low-density lipoprotein cholesterol. The atherogenic influence of vitamin D deficiency that accompanies obesity may be one of the decisive factors leading to the development of MUO. We also found an inversely proportional relationship between serum level of 25(OH)D in children with MUO and GGTP activity, which was also recorded by other researchers (OR 1.39, 95% CI 1.07–1.8) [20, 38]. Increased serum GGTP activity is a biomarker of increased oxidative stress in humans and plays a key role in atherogenesis [16].

Pei Xiao et al. [51] demonstrated that TG, serum insulin, and insulin resistance were inversely related to 25(OH)D concentration ($p < 0.05$) in obese children. The authors believe that 32 % of hyperglycemia cases in obese children are associated with a lack of vitamin D. It has been demonstrated that vitamin D-mediated increase in insulin sensitivity is due to the binding of calcitriol to *VDR*, induction of insulin receptor expression and excitation of the peroxisome proliferator-activated delta receptor [44].

Vitamin D is known to have anti-inflammatory effects. In particular, it has been demonstrated that vitamin D suppresses 10 out of 12 human leukocyte antigen class II genes and five S100 calcium-binding protein A genes, and also modulates the expression of six *CXCL* chemokine genes [24]. We found that the concentration of the proinflammatory cytokine IL-1 β is inversely proportional to the level of 25(OH)D in the blood serum, which is probably due to the inhibitory effect of vitamin D on the activity of NLRP3/caspase-1/GSDMD-pyroptosis [28]. It should be noted that the activation of NOD-like receptor protein 3 induced by hyperglycemic stress is recognized as a key stage in the initiation of inflammation of pancreatic β -cells in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [49].

Thyroid hormones such as fT4 and fT3 enhance the genomic action of 1,25(OH) $_2$ D $_3$ in the gut, promoting paracellular entry of Ca $^{2+}$ into the body's internal continuum [7], which explains the direct correlation between the levels of vitamin D and fT4, fT3, as well as the reverse relationship between 25(OH)D and TSH, demonstrated in our study.

For the first time, D.N. Pahuja and H.F. DeLuca [39] described in 1981 the stimulatory effect of prolactin on active calcium transport in the gut in vitamin D-deficient rats. Prolactin can increase the expression of the CYP27B1 protein, thereby increasing 1,25(OH) $_2$ D $_3$ synthesis, regulates TRPV6 and PMCA1b in the duodenum independently of vitamin D, and also has a pleiotropic effect with 1,25(OH) $_2$ D $_3$ on the regulation of intestinal proteins that transport calcium — TRPV6 and calbindin-D $_{9k}$ [7]. The inverse correlation found by us between the concentration of vitamin D in the blood serum and the level of prolactinemia probably opens up promising opportunities for supplemental vitamin D therapy for hyperprolactinemia in obese individuals [1, 42].

Unlike previous studies [4, 21, 34], we have shown for the first time an association of vitamin D deficiency determined by AA/AG SNV genotypes of the *VDR* gene rs12721365, rs2228572, rs2228570 with the development of MUO in children.

Conclusions

The serum level of vitamin D is an important modifiable exposome factor that is involved in the formation of the obesity phenotype in children.

Vitamin D deficiency in obese children is one of the key factors that form the MUO phenotype, contributing to the development of abdominal obesity, metabolic-associated fatty liver disease, arterial diastolic hypertension, dyslipidemia, postprandial hyperglycemia, proinflammatory type of cytokine status, as well as osteopenia and hyperprolactinemia.

The serum level of vitamin D in obese children is associated with the SNV of the *VDR* gene.

The risk of developing cardiometabolic disorders and vitamin D deficiency in obese children is associated with the presence of AA/AG genotypes SNV rs12721365, rs2228572, rs2228570 of the *VDR* gene.

References

1. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., Русакова О.О. Еміона-тогенетичні особливості гіперпролактинемії в дитячому віці. *Здоров'я дитини*. 2021. 8(16). 529-536. doi: 10.22141/2224-0551.16.8.2021.248708.
2. Abaturov A., Nikulina A. Taste preferences and obesity. *Pediatrica Polska — Polish Journal of Paediatrics*. 2022. 97(1). 1-6. doi: 10.5114/polp.2022.115139.
3. Abaturov A.E., Nikulina A.O. Association of leptin receptor gene polymorphisms and meta-inflammation markers with metabolically unhealthy obesity in children. *Zaporozhye Medical Journal*. 2021. 23(5). 696-702. doi: 10.14739/2310-1210.2021.5.227291.
4. Alathari B.E., Sabta A.A., Kalpana C.A. et al. Vitamin D pathway-related gene polymorphisms and their association with metabolic diseases: a literature review. *J. Diabetes Metab. Disord*. 2020. 19(2). 1701-1729. doi: 10.1007/s40200-020-00561-w.
5. Alberti K.G., Zimmet P., Kaufman F. et al. The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. *International Diabetes Federation*. 2017. 17-19. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/61-idf-consensus-definition-of-metabolic-syndrome-in-children-and-adolescents>.
6. Al-Mutawa A., Anderson A.K., Alsabah S. et al. Nutritional Status of Bariatric Surgery Candidates. *Nutrients*. 2018. 10(1). 67. doi: 10.3390/nu10010067.
7. Areco V.A., Kohan R., Talamoni G. et al. Intestinal Ca $^{2+}$ absorption revisited: A molecular and clinical approach. *World. J Gastroenterol*. 2020. 26(24). 3344-3364. doi: 10.3748/wjg.v26.i24.3344.
8. Battaglia S., Karasik E., Gillard B. et al. LSD1 dual function in mediating epigenetic corruption of the vitamin D signaling in prostate cancer. *Clin. Epigenet*. 2017. 9. 82. doi: 10.1186/s13148-017-0382-y.
9. Benetti E., Mastrocola R., Chiazza F. et al. Effects of vitamin D on insulin resistance and myosteatosis in diet-induced obese mice. *PLoS One*. 2018 Jan 17. 13(1). e0189707. doi: 10.1371/journal.pone.0189707.
10. Bennour I., Haroun N., Sicard F. et al. Vitamin D and Obesity/Adiposity — A Brief Overview of Recent Studies. *Nutrients*. 2022 May 13. 14(10). 2049. doi: 10.3390/nu14102049.
11. Berardi G., Vitiello A., Abu-Abeid A. et al. Micronutrients Deficiencies in Candidates of Bariatric Surgery: Results from a Single Institution over a 1-Year Period. *Obes. Surg*. 2023. 33(1). 212-218. doi: 10.1007/s11695-022-06355-8.
12. Bikle D.D. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R. et al., eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA). MDText.com, Inc.; 2000.
13. Carlberg C. Vitamin D and Its Target Genes. *Nutrients*. 2022 Mar 24. 14(7). 1354. doi: 10.3390/nu14071354.
14. Cojic M., Kocic R., Klisic A. et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic and Oxidative Stress Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A 6-Month Follow Up Randomized Controlled Study. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021. 12. 610893. doi: 10.3389/fendo.2021.610893.
15. Cui X., Pertile R., Eyles D.W. The vitamin D receptor (VDR) binds to the nuclear matrix via its hinge domain: a potential mechanism

for the reduction in VDR mediated transcription in mitotic cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2018. 472. 18-25. doi: 10.1016/j.mce.2017.11.015.

16. Danikiewicz A., Hudzik B., Nowak J. et al. Serum Gamma Glutamyltransferase Is Associated with 25-Hydroxyvitamin D Status in Elderly Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020 Dec 2. 17(23). 8980. doi: 10.3390/ijerph17238980.

17. Deelen P., Bonder M.J., van der Velde K.J. et al. Genotype harmonizer: automatic strand alignment and format conversion for genotype data integration. *BMC Res. Notes.* 2014. 7. 901. doi: 10.1186/1756-0500-7-901.

18. Draznin B., Aroda V.R., Bakris G. et al.; American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care.* 2022. 45(Suppl. 1). 83-96. doi: 10.2337/dc22-S006.

19. Elkins C., Fruh Sh., Jones L. et al. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia. *Journal of Pediatric Health Care.* 2019. 33(4). 494-504. doi: 10.1016/j.pedhc.2019.02.009.

20. Faridi K.F., Lupton J.R., Martin S.S. et al. Vitamin D deficiency and non-lipid biomarkers of cardiovascular risk. *Arch. Med. Sci.* 2017. 13(4). 732-737. doi: 10.5114/aoms.2017.68237.

21. Fiamenghi V.I., Mello E.D. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J. Pediatr. (Rio J.).* 2021. 97(3). 273-279. doi: 10.1016/j.jped.2020.08.006.

22. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M. et al. Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017 Sep. 140(3). e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.

23. Giha H.A., AlDehaini D.M.B., Joatar F.E. et al. Hormonal and metabolic profiles of obese and nonobese type 2 diabetes patients: implications of plasma insulin, ghrelin, and vitamin D levels. *Cardiovasc. Endocrinol. Metab.* 2022. 11(1). e0256. doi: 10.1097/XCE.0000000000000256.

24. Hanel A., Carlberg C. Time-resolved gene expression analysis monitors the regulation of inflammatory mediators and attenuation of adaptive immune response by vitamin D. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23. 911. doi: 10.3390/ijms23020911.

25. Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I. et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif. Tissue Int.* 2013. 92(2). 77-98. doi: 10.1007/s00223-012-9619-0.

26. Hongshan J., Rong L., Shou-Wei D. et al. Skewer: a fast and accurate adapter trimmer for next-generation sequencing paired-end reads. *BMC Bioinformatics.* 2014. 15. 182. doi: 10.1186/1471-2105-15-182.

27. Huey S.L., Acharya N., Silver A. et al. Effects of oral vitamin D supplementation on linear growth and other health outcomes among children under five years of age. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. 12(12). CD012875. doi: 10.1002/14651858.CD012875.pub2.

28. Jiang S., Zhang H., Li X. et al. Vitamin D/VDR attenuate cisplatin-induced AKI by down-regulating NLRP3/Caspase-1/GSDMD pyroptosis pathway. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2021. 206. 105789. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105789.

29. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. et al. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008. 42(3). 467-75. doi: 10.1016/j.bone.2007.11.001.

30. Kanis J.A., Melton III L.J., Christiansen C. et al. The diagnosis of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1994. 9(8). 1137-41.

31. Karampela I., Vallianou N., Magkos F. et al. Obesity, Hypovitaminosis D, and COVID-19: the Bermuda Triangle in Public Health. *Curr. Obes. Rep.* 2022. 11(3). 116-125. doi: 10.1007/s13679-022-00471-3.

32. Khashim Alswailmi F., Shah S.I.A., Nawaz H. et al. Molecular Mechanisms of Vitamin D-Mediated Immunomodulation. *Galen Med. J.* 2021 Jun 5. 10. e2097. doi: 10.31661/gmj.v10i0.2097.

33. Li H., Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics.* 2009. 25(14). 1754-1760. doi: 10.1093/bioinformatics/btp324.

34. Malden S., Gillespie J., Hughes A. et al. Obesity in young children and its relationship with diagnosis of asthma, vitamin D deficiency, iron deficiency, specific allergies and flat-footedness: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2021. 22(3). e13129. doi: 10.1111/obr.13129.

35. Miglaccio S., Di Nisio A., Mele C. et al. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int. J. Obes. Suppl.* 2019. 9(1). 20-31. doi: 10.1038/s41367-019-0010-8.

36. Mose L.E., Wilkerson M.D., Hayes D.N. et al. ABRA: improved coding indel detection via assembly-based realignment. *Bioinformatics.* 2014. 30(19). 2813-2815. doi: 10.1093/bioinformatics/btu376.

37. Nakhli S., Sleilaty G., Chouery E. et al. FokI vitamin D receptor gene polymorphism and serum 25-hydroxyvitamin D in patients with cardiovascular risk. *Arch. Med. Sci. Atheroscler. Dis.* 2019 Dec 31. 4. e298-e303. doi: 10.5114/amsad.2019.91437.

38. Nakhli S., Sleilaty G., El Samad S. et al. Association between vitamin D deficiency and lipid and non-lipid markers of cardiovascular diseases in the middle east region. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2019 Jun. 73(6). 850-858. doi: 10.1038/s41430-018-0280-1.

39. Pahuja D.N., DeLuca H.F. Stimulation of intestinal calcium transport and bone calcium mobilization by prolactin in vitamin D-deficient rats. *Science.* 1981. 214(4524). 1038-1039. doi: 10.1126/science.7302575.

40. Peplies J., Børnhorst C., Günther K. et al. IDEFICS consortium. Longitudinal associations of lifestyle factors and weight status with insulin resistance (HOMA-IR) in preadolescent children: the large prospective cohort study IDEFICS. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 2016 Sep 2. 13(1). 97. doi: 10.1186/s12966-016-0424-4.

41. Pramono A., Jocken J.W.E., Adriaens M.E. et al. The association between vitamin D receptor polymorphisms and tissue-specific insulin resistance in human obesity. *Int. J. Obes. (London).* 2021. 45(4). 818-827. doi: 10.1038/s41366-021-00744-2.

42. Raffin M., Bonnot O., Giannitelli M. et al. Hormonal Risk Factors for Osteoporosis: Different Profile Among Antipsychotics. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2018. 28(10). 719-726. doi: 10.1089/cap.2017.0158.

43. RefSeq: NCBI Reference Sequence Database. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq>.

44. Szymczak-Pajor I., Drzewoski J., Śliwińska A. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Sep 11. 21(18). 6644. doi: 10.3390/ijms21186644.

45. Trollfors B. Ethnicity, gender and seasonal variations all play a role in vitamin D deficiency. *Acta Paediatr.* 2022. 111(8). 1596-1602. doi: 10.1111/apa.16372.

46. Uitterlinden A.G., Fang Y., Van Meurs J.B. et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004. 338(2). 143-156. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.

47. Wimalawansa S.J. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018 Jan. 175. 177-189. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.017.

48. World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

49. Wu M., Lu L., Guo K., Lu J. et al. Vitamin D protects against high glucose-induced pancreatic β -cell dysfunction via AMPK-NLRP3 inflammasome pathway. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2022 May 1. 547. 111596. doi: 10.1016/j.mce.2022.111596.

50. Xiao P., Cheng H., Li H. et al. Vitamin D Trajectories and Cardiometabolic Risk Factors During Childhood: A Large Population-Based Prospective Cohort Study. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022 Mar 16. 9. 836376. doi: 10.3389/fcvm.2022.836376.

51. Xiao P., Dong H., Li H. et al. Adequate 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with various cardiometabolic risk factors in Chinese children, especially obese children. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2020 Feb. 8(1). e000846. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000846.

Received 02.02.2023

Revised 07.02.2023

Accepted 12.02.2023 ■

Information about authors

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

Anna Nikulina, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +38(099)978-16-59; <http://orcid.org/0000-0002-8617-9341>

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

Information about funding. The work is a fragment of the research work of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics of the Dnipro State Medical University "Genotype-associated personalization of diagnostic and treatment process in children with respiratory, endocrine and digestive diseases" (number 0118U006629), "Prediction of the development of childhood diseases associated with civilization" (number 0120U101324). The study was carried out according to the budget program of the Code of program classification of expenses and crediting 2301020 "Scientific and scientific and technical activities in the field of health care", funded by the Ministry of Health of Ukraine from the state budget.

Authors' contribution. Alexandr Abatur — conceptualization, methodology, software, validation, formal analysis, investigation, resources, writing — original draft preparation, writing — review and editing, visualization, supervision, project administration, funding acquisition; Anna Nikulina — conceptualization, validation, formal analysis, investigation, resources, data curation, writing — original draft preparation, writing — review and editing, visualization, supervision, funding acquisition.

Абатуров О., Нікуліна А.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Роль вітаміну D при метаболічно нездоровому ожирінні в дітей

Резюме. Актуальність. Дефіцит вітаміну D пов'язаний із порушенням толерантності до глюкози, інсулінорезистентністю, метаболічним синдромом і підвищенням ризиком цукрового діабету 2-го типу. **Мета:** вивчити роль рівня вітаміну D, пов'язаного з однонуклеотидними варіантами (single nucleotide variants — SNV) гена рецептора вітаміну D (vitamin D receptor — VDR), у розвитку метаболічно нездорового ожиріння (МНО) у дітей. **Матеріали та методи.** Обстежено 210 дітей з ожирінням віком 6–18 років. Основну групу ($n = 125$) становили пацієнти з МНО. Контрольну групу ($n = 85$) представили діти з метаболічно здоровим ожирінням (МЗО). У рандомізовано обраних 31 дитини основної та 21 дитини контрольної груп проведено повногеномне секвенування (SeGaT, Germany). В усіх дітей вимірювали рівень сироваткового 25-гідроксिवітаміну D (Synevo, Ukraine). Для верифікації результатів розраховували коефіцієнт кореляції Спірмена (r) і p -значення для кожної змінної, а також проводили біоінформаційний аналіз. **Результати.** Середній рівень 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові був вірогідно нижчим у пацієнтів із МНО і становив $14,57 \pm 1,63$ нг/мл, а в дітей із МЗО — $28,82 \pm 1,93$ нг/мл ($t = 5,64$; $p = 0,00061$). При МНО рівень 25-гідроксивітаміну D у сироватці пов'язаний з наступними предикторами ($p < 0,05$). Високосзначущі факто-

ри ($0,7 \leq |r| < 1$): остеопенія ($r = -0,73$). Фактори середньої значущості ($0,3 \leq |r| < 0,7$): пролактинемія ($r = -0,57$); індекс співвідношення окружності талії до зросту $> 0,5$ ($r = -0,41$); AA генотип SNP VDR rs12721365 ($r = -0,41$) та AA генотип SNP VDR rs2228572 ($r = -0,39$); метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки ($r = -0,39$); фізіологічна постпрандальна гілікемія ($r = 0,38$); рівень інтерлейкіну-1 β ($r = -0,36$); тригліцеридемія ($r = -0,34$); індекс маси тіла ($r = -0,33$); адипонектинемія ($r = 0,32$); артеріальна діастолічна гіпертензія ($r = -0,32$). Низькосзначущі фактори ($0 < |r| < 0,3$): синдром полікістозних яєчників ($r = -0,28$); GG генотип SNP VDR rs2228570 ($r = 0,27$); окружність талії ($r = -0,27$); екстремальне ожиріння ($r = -0,27$); чоловіча стать ($r = 0,26$); окружність стегон ($r = -0,24$); рівні ліпопротеїнів високої щільності ($r = 0,24$); гамма-глутамілтрансспептидази сироватки ($r = -0,23$); вільного тироксину ($r = 0,22$); тиреотропного гормону ($r = -0,22$); вільного трийодтироніну ($r = 0,2$). **Висновки.** Розвиток кардіометаболічного ризику та дефіциту вітаміну D у дітей із ожирінням пов'язують із наявністю генотипів AA/AG SNV VDR rs12721365, rs2228572, rs2228570.

Ключові слова: діти; метаболічно нездорове ожиріння; ген рецептора вітаміну D; однонуклеотидні варіанти; 25-гідроксивітамін D

Predicting the tolerability of inhalation therapy as a stage of a personalized approach in the treatment of children with cystic fibrosis

Abstract. Background. Considering the features of basic therapy for chronic inflammatory bronchopulmonary process in cystic fibrosis (CF), which includes almost daily inhalation of pharmacological drugs (mucolytics, hypertonic saline (HS), antibiotics), evaluation of their tolerability is relevant in practice. The purpose of the study is to create a prognostic scale convenient for use in practical medicine, which would predict development of bronchial hyperreactivity syndrome in children with CF, based on clinical and anamnestic data, the results of molecular genetic research and inhalation tests with increasing concentrations of HS to prescribe personalized treatment. **Materials and methods.** The results of clinical and anamnestic, microbiological, biochemical, molecular and genetic studies and inhalation tests with increasing concentrations of HS were analyzed in 40 children with CF. The creation of the predictive algorithm was based on the application of correlation analysis, receiver operating characteristic analysis, binary logistic regression, Wald and Kullback method. **Results.** Two prognostic models have been created that can be used at different stages of providing medical care. Model 1 was built for the ambulatory stage of providing medical care to patients with CF, considering clinical and anamnestic data, molecular genetic predictors, as well as clinical symptoms during inhalation tests with increasing concentrations of HS. This model also can be used in young children who cannot perform spirometry to assess their external breathing function. For the highly specialized medical care, model 2 was created, which considers indicators of spirometric data of inhalation tests with increasing concentrations of HS and the level of exhaled nitric oxide. **Conclusions.** The developed models make it possible to calculate with high probability the risk of developing bronchial hyperreactivity to perform a personalized selection of HS and choose preventive broncholytic therapy as needed.

Keywords: cystic fibrosis; hypertonic solutions of sodium chloride; bronchial hyperreactivity; prognosis; children

Introduction

Cystic fibrosis (CF) is a complex genetic disease with various manifestations, the most important of which is a chronic inflammatory bronchopulmonary process that leads to terminal respiratory failure [1]. Considering the features of the basic therapy for chronic inflammatory bronchopulmonary process in CF, which includes almost daily inhalation of pharmacological drugs (mucolytics, hypertonic saline (HS), antibiotics), determining their tolerability is relevant in practice. As defined earlier, the tolerability of inhalation therapy depends on the genotypic and phenotypic characteristics of the course of the disease (including the

level of bronchial sensitivity), comorbid conditions [2–4]. When prescribing basic CF therapy, a practicing physician should take into account the possibility of reducing the effectiveness of therapy due to the presence of the phenomenon of bronchial hyperreactivity (BHR) [5, 6]. The patient's subjective feeling of difficulty breathing and discomfort during inhalation can be associated with increased sputum production, i.e., the effect of the drug itself, and with bronchospasm as one of the visual manifestations of chronic obstructive pulmonary disease. Bronchospasm can be provoked by any inhalation agent, but its risk is higher when using solutions whose osmolality differs significantly from

that of bronchial secretion. Among them, the most common trigger is HS, which is part of the treatment protocol for patients with CF [7–9]. BHR to inhaled HS is quite common (from 10 to 50 % according to various studies) in CF patients, manifests itself in various symptoms (sore throat, difficulty breathing, spastic cough, hyperactive secretion of induced sputum, auscultative signs of broncho-obstruction) and can interfere with adequate implementation of basic therapy by the inhalation method [3, 4, 8]. The presence of BHR in CF patients depends on many factors, including severity of the course of the disease, damage to the broncho-pulmonary system, chronic colonization of the respiratory tract by *Pseudomonas aeruginosa*, allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) [10, 11]. BHR in CF may be the cause of low patient compliance and self-discontinuation of inhalation therapy, which violates the treatment protocol. Despite the conflicting knowledge about the mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial obstruction in CF, there are recommendations for prescribing inhaled bronchodilators to prevent complications in patients with chronic obstructive pulmonary disease [12, 13]. Today, these recommendations are only general in nature and do account for genotypic-phenotypic features of CF course [14, 15]. Unsolved issues are, firstly, those regarding the choice of HS concentration (a 3% solution is less often cause undesirable effects than a 7% solution, but the latter is more effective), and secondly, regarding the choice and prescription of bronchodilators (beta-agonists or long-acting, combined agents including ipratropium bromide and fenoterol bromide). Therefore, the possibility of predicting adverse events at the beginning of basic inhalation therapy and their rational prevention is an important step in personalizing the treatment of patients with CF.

The purpose of the study is to create a prognostic scale convenient for use in practical medicine, which would allow predicting the development of the BHR syndrome in children with CF, based on clinical and anamnestic data, the results of a molecular genetic study, and inhalation tests with increasing concentrations of HS for prescribing personalized treatment.

Materials and methods

To achieve the goal, the results of clinical and anamnestic, microbiological, biochemical, molecular genetic studies and inhalation tests with increasing concentrations of HS were analyzed in 40 children with CF who were treated at the Dnipro City Children's Pulmonology Center.

The research was carried out within the framework of the joint research project of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Epidemiology of the Dnipro State Medical University: "Bronchitis in children with comorbid conditions: clinical course and their modern etiology", state registration number 0116U004962.

There were 17 boys (42.5 %) and 23 girls (57.5 %) among the examined children. The average age of boys was 12.4 ± 0.7 years, girls — 11.3 ± 0.9 years. The average age in the general group was 12.0 ± 0.6 years.

The criteria for inclusion in the study were: age from 6 to 18 years, a confirmed diagnosis of CF, ability to perform spi-

rometry, the consent of a patient and parents to participate in the study. The diagnosis of CF was verified based on diagnostic criteria, according to the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Cystic fibrosis (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 723 of 07/15/2016). CFTR gene mutations were found in 33 (82.5 %) patients as result of a molecular genetic study. Mutations were not identified in 7 (17.5%) children, but the diagnosis was made due to typical clinical picture and two positive sweat samples, which corresponds to modern criteria for diagnosis of CF. The most common mutation among children with CF was F508del (57.5 %), which was detected in 9 (22.5 %) patients in the homozygous state, in 14 (35.0 %) — in the compound heterozygous state. Exclusion criteria from the study were: the presence of an episode of hemoptysis/pulmonary bleeding in the anamnesis, FEV1 < 50 % of normal, impossibility of performing spirometry, and previously detected intolerance to hypertonic saline.

Statistical processing of the obtained results was carried out using the Statistica 6.1 application program package (serial number AGAR909E415822FA). When creating the prognostic scale, we focused on its simplicity and convenience for use in the doctor's practice.

The general algorithm for creating the scale was as follows:

- 1) based on correlation analysis, to create a list of potential predictors;
- 2) carrying out the receiver operating characteristic (ROC) analysis to assess the prognostic value of each predictor and select optimal threshold values for its levels (cut-off point) that provide the best operational characteristics of the one-factor model (area under the ROC curve — AUC, sensitivity indicators — S, specificity — SP, diagnostic efficiency — DE);
- 3) construction of univariate logistic regression models to assess the probability of increased bronchial sensitivity under conditions of achievement/presence (Pmax) or non-achievement/absence (Pmin) of the optimal threshold values of a predictor determined at the previous stage;
- 4) to increase the effectiveness of the prognosis, a multifactorial approach was used to assess the probability of increased bronchial sensitivity, which considers the combined effect of several factors. For this purpose, for each predictor (provided that the threshold level is reached), the predictive coefficient (PC) was calculated according to the Wald method, based on the Bayes formula, and the measure of Kullback's informativeness;
- 5) to determine the critical levels of the probability of bronchial hypersensitivity, which considers the combined effect of several predictors, the sum of points (ΣPC) was calculated for each observation (patient), which, in turn, acted as a predictor for the logistic regression equation (1), and the dependent variable remained the same (there is a BHR, there is no BHR):

$$P = \exp(z) / (1 + \exp(z)), z = B_0 + B_1 \times x(1),$$

where B0, B1 — calculated coefficients of the regression equation;

x — the sum of points (ΣPC) in a specific patient;

P — theoretical probability of BHR;

6) determination of the threshold values of the total score (according to the constructed regression) for the classification of the probability of increased sensitivity of the bronchi in 3–4 gradations (from low to high — very high). The criterion for assigning a patient to the high-risk group of BHR was considered to be the value of the calculated probability P of more than 0.50 or 50 %;

7) verification of the effectiveness of the model by comparing the actual and predicted frequency of BHR in groups of patients with a total score less than or greater than the threshold according to indicators of sensitivity, specificity and diagnostic efficiency.

Given the existing limitations in the availability of obtaining the necessary data on the course of the patient's disease (time, age, need for special equipment, etc.), several model options were calculated.

The study was conducted with the permission of the local Commission on Biomedical Ethics in accordance with the basic moral and ethical principles, the requirements for observing the rights, interests and personal dignity of the study participants, which are provided by the following normative documents: the Declaration of Helsinki, the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine, Good Clinical Practice, UNESCO Universal Declaration on Bioethics and Human Rights, the Constitution of Ukraine (Articles 3, 21, 24, 28, 32), Fundamentals of Ukrainian legislation on health care (Articles 43.1, 44.1).

Results

Seventy-two factors that can affect the tolerability of inhalation therapy in CF patients were analyzed. Further, using correlation and ROC analysis, uninformative signs were excluded from the work, and the most significant predictors of BHR were included in the prognostic table. The diagnostically significant predictors of BHR in CF patients were found among the genotypic-phenotypic features of the course of the disease such as age at diagnosis of CF less than 10 months; the presence of a severe genotype; more than 2 exacerbations of the disease per year; dry paroxysmal cough during remission; the presence of bronchiectasis according to the computed tomography (CT) scan of the chest, the presence of purulent sputum; chronic purulent infection; ABPA. Among the clinical symptoms that occur during inhalation tests with increasing concentrations of HS (3% and 7% NaCl), a sore throat, a significant increase in wet cough, the appearance of dry whistling rales in the lungs during auscultation were diagnostically significant. The spirometry data during the inhalation tests with increasing concentrations of HS confirmed the reliability of prognosis. Models have been created for various stages of providing medical care to the patients with CF, from ambulatory stage to highly specialized care. Indicators for assessing the probability of BHR syndrome in the examined children depending on the main factors with the determination of the PC are shown in the Table 1.

The univariate regression analysis found that the probability of HBV in patients with CF increases to 0.811 or 81.1 % (high probability) in the presence of dry paroxysmal cough in the remission period, in other cases (absence or

other nature of cough), the risk is 0.296 or 29.6 % (Table 1). The presence of purulent sputum in a child during disease exacerbation can also indicate increased bronchial sensitivity ($P_{\max} = 0.619$), but in the absence of this sign, the probability remains significant ($P_{\min} = 0.211$), which is explained by its dependence on other factors. In addition, operational characteristics of the prognostic value of these criteria (AUC, sensitivity, specificity) mostly correspond to average (AUC 0.6–0.7) or good (AUC 0.7–0.8) ratings, and their diagnostic/prognostic efficiency (predictive accuracy) does not exceed 70 %.

The maximum probability ($P_{\max} = 1.0$) of BHR and excellent characteristics of the prognostic value of the criterion (AUC in the range of 0.9–1.0) were specific for indicators such as the presence of ABPA (AUC = 0.912, DE = 92.5 %), reduction of FEV1 after inhalation of 3% NaCl solution by 7 % or more from the baseline (AUC = 0.980, DE = 92.5 %), and when using 7% NaCl solution — by 10 % or more (AUC = 1.0, DE = 100 %). This makes it possible to use the specified criteria as prognostic markers of BHR, which may require the use of short-acting β_2 -agonists for the period of BHR treatment in children with CF.

It is worth noting that in the absence of ABPA, the probability of BHR in a CF patient remains higher than 10 % ($P_{\min} = 0.115$). In such cases, it is advisable to additionally consider 1–2 more criteria to reduce uncertainty. If there is no ABPA and the number of CF exacerbations < 2 times a year, $P_{\min}$ is 0.056, and in the absence of one more symptom — a dry or low-productive cough at the time of exacerbation, $P_{\min}$ is 0.042 (less than 5 %).

Based on a multifactorial approach to assess the probability of BHR, which takes into account the combined effect of several factors, the most informative for predicting BHR are the following indicators, which can be independent criteria: the presence of ABPA ($I = 6.18$), a decrease in FEV1 by 7 % and more from the baseline after inhalation of 3% NaCl solution ($I = 6.18$) and by 10 % or more after inhalation of 7% NaCl solution ($I = 7.12$) with PC of 16 points. The other most informative indicators were clinical and spirometric data of inhalation tests with increasing concentrations of HS, according to the rank arrangement of Kullback coefficients. This is best seen when using a 7% NaCl solution: a decrease in FEF25 (an indicator of air passage speed at the level of small bronchi) by 17 % or higher from the baseline ($I = 4.47$), the appearance of dry whistling rales in the lungs during auscultation ($I = 3.76$), an increase in the level of FeNO by more than 8 % from the baseline ($I = 2.77$). Informativeness of clinical and anamnestic data for prediction in general did not exceed 0.95 cu.

Model 1 was built for the ambulatory stage of providing medical care to CF patients, taking into account clinical and anamnestic data and genetic predictors, as well as clinical symptoms during inhalation tests with increasing concentrations of HS (Table 1). The logistic regression model based on the sum of PC scores of 13 parameters was adequate: $\chi^2 = 32.03$ ($p < 0.001$), the significance of regression coefficients B_0 and B_1 according to the Wald test was $p = 0.006$. Coefficients of the regression equation: $B_0 = -5.0421$; $B_1 = 0.1747$. Dependence of the theoretical probability of BHR on the total PC score is presented in Fig. 1.

Table 1. Indicators of assessing the probability of bronchial hyperreactivity syndrome depending on the main factors

Factor	ROC analysis			Logistic regression		Assessment of informativeness	
	Cut-off point	AUC	S/Sp/DE (%)	Pmin/Pmax	p	PC	I/class
<i>Clinical anamnesic and genetic predictors</i>							
Age at diagnosis of CF	≤ 10 months	0.744	82.4/65.2/72.5	0.167/0.636	0.002	4	0.95/11
Severe genotype	Yes	0.702	88.2/52.2/67.5	0.143/0.577	0.006	3	0.61/16–17
Number of disease exacerbations per year	> 2	0.739	64.7/73.9/70.0	0.261/0.647	0.014	4	0.77/14
Dry paroxysmal cough during remission	Yes	0.678	52.9/82.6/70.0	0.296/0.811	0.017	5	0.89/12–13
Bronchiectasis according to CT of the chest	Yes	0.688	94.1/43.5/65.0	0.091/0.552	0.005	2	0.38/20
Presence of purulent sputum during exacerbation	Yes	0.708	76.5/65.2/70.0	0.211/0.619	0.008	3	0.63/15
Chronic purulent infection	Yes	0.657	70.6/60.9/65.0	0.263/0.571	0.046	3	0.47/19
ABPA	Yes	0.912	82.4/100/92.5	0.115/1.00	< 0.001	16	6.18/2–3
<i>Clinical symptoms during inhalation tests with increasing concentrations of HS</i>							
3% NaCl, the appearance of dry whistling rales in the lungs	Yes	0.676	35.3/100/72.5	0.324/1.00	< 0.001	12	1.81/9
3% NaCl, sore throat	Yes	0.714	47.1/95.7/75.0	0.290/0.889	< 0.001	10	2.14/8
7% NaCl, significant increase in wet cough	Yes	0.731	52.9/82.6/70.0	0.296/0.692	0.017	5	0.89/13–14
7% NaCl, the appearance of dry whistling rales in the lungs	Yes	0.794	58.8/100/82.5	0.233/1.00	< 0.001	14	3.76/5
7% NaCl, sore throat	Yes	0.818	94.1/69.6/80.0	0.059/0.696	< 0.001	5	1.59/10
<i>Spirometry data during inhalation tests with increasing concentrations of HS</i>							
3% NaCl, reduction of FEV1 from the baseline	By 7 % or more	0.980	82.4/100/92.5	0.115/1.00	< 0.001	16	6.18/2–3
7% NaCl, reduction of FEV1 from the baseline	By 10 % or more	1.00	100/100/100	0.0/1.00	< 0.001	16	7.12/1
3% NaCl, FeNO	> 6	0.694	88.2/52.2/67.5	0.143/0.577	0.006	3	0.61/17–18
7% NaCl, FeNO	> 8	0.909	82.4/87.0/85.0	0.130/0.824	< 0.001	8	2.77/7
3% NaCl, reduction of FEF25 from the baseline	By 6 % or more	0.839	76.5/91.3/85.0	0.160/0.867	< 0.001	9	3.05/6
7% NaCl, reduction of FEF25 from the baseline	By 17 % or more	0.867	64.7/100/85.0	0.207/1.00	< 0.001	15	4.47/4

Notes: *p* – the level of statistical significance of indicators (according to the logistic regression model); *I* – coefficient of informativeness of the risk factor (according to Kullback).

A high risk of BHR ($P > 0.5$) is predicted if ΣPC according to 13 parameters is equal to or exceeds 30 points as can be seen from Fig. 1. At the minimum sum of points ($\Sigma PC = 0$), the probability of BHR is $P = 0.006$, at the maximum ($\Sigma PC = 73$) $P = 1.0$. The distribution of patients according to the degree of risk was as follows: if $\Sigma PC \leq 12$ points, then the risk is very low ($P < 0.05$), with $13 \leq \Sigma PC \leq 22$ points — low ($P \leq 0.25$), with $23 \leq \Sigma PC \leq 29$ points — moderate ($P \leq 0.50$), with $\Sigma PC \geq 30$ points — high ($P > 0.50$), including with $\Sigma PC \geq 42$ points — very high ($P > 0.90$) (Table 2).

The assessment of the effectiveness of predicting BHR according to model 1 showed that the indicator of sensitivity was 88.2 %, specificity — 95.7 %, diagnostic efficiency — 92.5 %. The AUC = 0.951 (95% confidence interval 0.833–0.994) at $p < 0.001$. At the stage of highly specialized medical care for CF patients, model 2 was created, which included a total PC score of the following indicators: spirometric data of inhalation tests with increasing concentrations of HS and the level of nitrogen monoxide in the exhaled air condensate (FeNO). The logistic regression model based on the sum of PC scores of 4 parameters was adequate: $\chi^2 = 35.79$ ($p < 0.001$), the significance of regression coefficients B0 and B1 was $p = 0.003$ and $p = 0.007$. Graphically, model 2 is presented in Fig. 2.

The critical value of the PC sum, calculated from 4 clinical indicators of inhalation tests, was determined to be 12 points or higher for assessing the probability of BHR. With the minimum number of points ($\Sigma PC = 0$), the probability of BHR is $P = 0.027$, with the maximum ($\Sigma PC = 35$) $P = 0.999$.

Classification into risk groups is as follows: if $\Sigma PC \leq 7$ points, then the risk is low ($P \leq 0.25$), with $8 \leq \Sigma PC \leq 11$ points – moderate ($P \leq 0.50$), with $\Sigma PC \geq 12$ points – high ($P > 0.50$), including when $\Sigma PC \geq 19$ points is very high ($P > 0.90$) (Table 2). This model has indicators of sensitivity of 76.5 %, specificity of 95.7 %, diagnostic efficiency of 87.5 %. The $AUC = 0.954$ ($0.837-0.995$) at $p < 0.001$.

Discussion

The results of foreign studies and our own experience show that approximately half of patients with CF have BHR to HS, which is characterized by airway obstruction, shortness of breath, wheezing, and cough [4, 7]. It has been found that BHR complicates the course of the bronchopulmonary process — it leads to the intensification of the infectious process and the formation of a vicious circle (obstruction-infection-inflammation with damage to lung tissues). A clinical manifestation of a vicious circle is a progressive decrease in the functional parameters of breathing [3]. For a long time, BHR was considered the leading pathophysiological mechanism in the development of bronchial asthma, however, today BHR plays an important role in the development of bronchial obstruction syndrome in patients with CF [4, 13]. The determinants of BHR in CF differ that of bronchial asthma and are not yet fully understood.

The analysis of the research results showed that the most significant prognostic predictors for the formation of BHR in patients with CF are the presence of ABPA, the appearance of dry whistling rales in the lungs during auscultation.

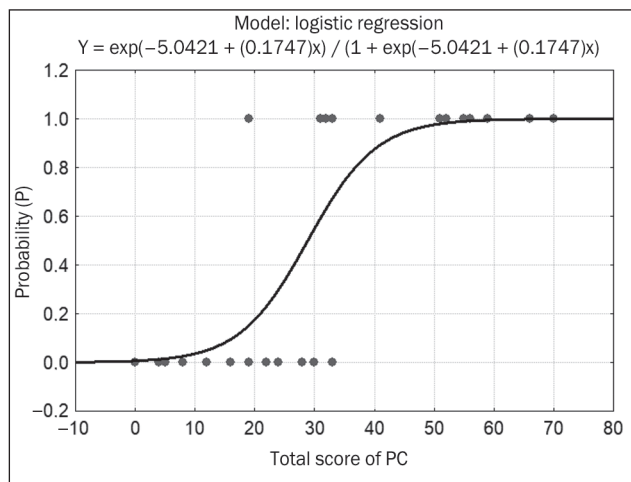


Figure 1. Dependence of the theoretical probability of BHR on the total PC score, calculated based on clinical and anamnestic, genetic and clinical data of inhalation tests with 3% and 7% NaCl solutions (model 1)

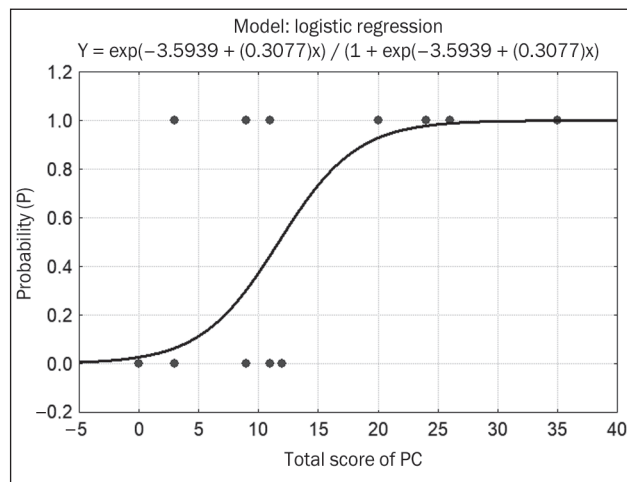


Figure 2. Dependence of the theoretical probability of BHR on the total PC score calculated from the spirometric data of inhalation tests with 3% and 7% NaCl solutions (model 2)

Table 2. Distribution of patients according to the degree of risk when using mathematical models for assessing the probability of BHR according to the total PC score of individual factors

Model	Min/max ΣPC	Pmin/Pmax	Risk at the total PC score		
			Low ($P \leq 0.25$)	Moderate ($P \leq 0.5$)	High ($P > 0.5$)
Model 1	0/73	0.006/1.00	13–22	23–29	≥ 30
Model 2	0/35	< 0.027/0.999	0–7	8–11	≥ 12

Note: P_{min}/P_{max} – probability of BHR at $\Sigma PC = 0$ /at maximum ΣPC .

a decrease in FEV1 by 7 % or more from the baseline after inhalation of 3% NaCl solution and by 10 % or more after inhalation of 7% NaCl solution, an increase in the level of FeNO by 8 % or more from the baseline. At the same time, the presence of ABPA, as well as a decrease in FEV1 by 7 % or more from the baseline after inhalation of a 3% NaCl solution can be an independent criterion for BHR. It has been proven that in patients with CF, the growth of *Aspergillus fumigatus* in the lumen of the bronchi causes an immediate immunoglobulin E-mediated hypersensitivity reaction with subsequent inflammation of the bronchi, destruction of the airways and fibrosis (bronchiectasis), which is accompanied by obstruction of the airways, shortness of breath and dry wheezing [11]. The diagnostic value of FeNO level is that it can show the presence and degree of inflammation in the respiratory tract. Children with CF have been shown to have significantly lower FeNO levels, which correlates with decreased lung function in these patients. This suggests that a low FeNO may be a marker of more severe lung damage [16]. An increase in the level of FeNO in patients with CF after HS inhalation may indicate an increase in the number of inflammatory cells in the respiratory tract, which causes a change in their reactivity [4].

Two prognostic scales, which are convenient for use in practical medicine, have been created, which allow predicting the development of BHR syndrome in children with CF, and can be used at different stages of providing medical care. Model 1 considers the clinical and anamnestic data, genetic predictors, as well as clinical symptoms during inhalation tests with increasing concentrations of HS. It is recommended for use at the outpatient stage of providing medical care and in young children in whom it is not possible to conduct spirometry and assess indicators of external breathing function. At low and moderate risk, it is recommended to conduct a spirometric test according to the developed protocol for greater verification. At high risk, it is unequivocally recommended to prescribe bronchodilator therapy before inhalation of HS for the entire treatment period, while the choice of bronchodilator depends on the age of the patient: for children under 4 years of age — only combined drugs (ipratropium bromide with fenoterol hydrobromide), for older children — depending on clinical effectiveness (short- or long-acting beta-agonists, combination drugs).

Model 2, which includes an assessment of total PC score for spirometric data of inhalation tests with increasing concentrations of HS, the level of nitrogen monoxide in the exhaled air condensate, is recommended to be used at the stage of highly specialized medical care for patients with CF. At medium and high risk, the unequivocal prescription of a bronchodilator is recommended. In the presence of such a predictor as a decrease in FEF25 by 6 % or more from the baseline when using a 3% NaCl solution, it is recommended to prescribe combined bronchodilators. Research shows that bronchodilators can increase mucociliary transport, reduce inflammatory damage to the airways, increase exercise tolerance, and reduce dyspnea in CF patients [4]. Based on Cochrane reviews, it was concluded that both short- and long-acting beta-agonists may be useful for CF patients with BHR [15, 17].

Conclusions

1. Predicting the tolerability of inhalation therapy in children with cystic fibrosis at the beginning of treatment is of practical importance for the timely prevention of undesirable phenomena and the achievement of a positive therapeutic effect.

2. Two mathematical models for predicting the tolerability of inhalation therapy at various stages of providing medical care to patients with cystic fibrosis have been developed, which calculate (with high probability) the risk of developing bronchial hyperreactivity syndrome, for a personalized selection of HS and the choice of preventive broncholytic therapy as needed.

Prospects for further research are to assess the effectiveness of the personalized prescription of drugs for inhalation therapy in children with CF, based on the proposed prognostic scales.

References

1. Cantin A.M., Hartl D., Konstan M.W., Chmiel J.F. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: pathogenesis and therapy. *J. Cyst. Fibros.* 2015. 14(4). 419-430. doi: 10.1016/j.jcf.2015.03.003.
2. Скрябіна К.В., Лыченко С.І., Фіалковська А.О. Гетерогенність фенотипових проявів муковісцидозу в дітей і предиктори тяжкості перебігу захворювання. *Запорізький медичний журнал.* 2022. 24. 6(135). 674-680. doi: 10.14739/2310-1210.2022.6.258359.
3. Лыченко С.І., Фіалковська А.О., Чергінець В.І., Скрябіна К.В. Порівняння ефективності та переносимості інгаляційних гіпертонічних розчинів хлориду натрію в педіатричній практиці. *Медичні перспективи.* 2021. 26(1). 136-142. doi: 10.26641/2307-0404.2021.1.227953.
4. Лыченко С.І., Фіалковська А.О., Скрябіна К.В., Іванусь С.Г. Реактивність бронхів на інгаляційні сольові гіпертонічні розчини у дітей з муковісцидозом. *Здоров'я дитини.* 2022. 17(5). 236-243. doi: 10.22141/2224-0551.17.5.2022.1523.
5. Rafeey M., Jabarpour-Bonyadi M., Vahedi L. Genotype-Phenotype Correlation for Cystic Fibrosis According to Registry Center of Cystic Fibrosis. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences.* 2020. 7(1). 124-129.
6. Borak J., Lefkowitz R.Y. Bronchial hyperresponsiveness. *Осцир. Med. (London).* 2016. 66(2). 95-105. doi: 10.1093/occmed/kqv158.
7. Eyns H., Willekens J., De Schutter I., De Wachter E., Vaes P., Malfroot A. Bronchial Hyperreactivity Related to Inhalation Therapy in Cystic Fibrosis Patients. *J. Pulm. Respir. Med.* 2014. 4(6). doi: 10.4172/2161-105X.1000211.
8. Dellon E.P., Donaldson S.H., Johnson R., Davis S.D. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2008. 43(11). 1100-1106. doi: 10.1002/ppul.20909.
9. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної та третинної медичної допомоги «Муковісцидоз»: Наказ МОЗ України № 723 від 15.07.2016 р.
10. Valverde-Molina J., Sánchez-Solís M., Pastor-Vivero M.D., García-Marcos L. Association between chronic colonization or infection with *Pseudomonas aeruginosa* and bronchial hyperreactivity in patients with cystic fibrosis. *Arch. Bronconeumol.* 2008. 44(4). 180-184.

11. Janahi I.A., Rehman A., Al-Naimi A.R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann. Thorac. Med.* 2017. 12. 74-82. doi: 10.4103/atm.ATM_231_16.
12. Wark P., McDonald V.M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. 9(9). CD001506. doi: 10.1002/14651858.CD001506.pub4.
13. Levine H., Cohen-Cymbarknoh M., Klein N., Hoshen M., Musaffi H., Stafler P. et al. Reversible airway obstruction in cystic fibrosis: common, but not associated with characteristics of asthma. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016. 15(5). 652-9. doi: 10.1016/j.jcf.2016.01.003.
14. Galodé F., Ladipo O., Andrieux A., Feghali H., Bui S., Fayon M. Prevalence and Determinants of Wheezing and Bronchodilatation in Children With Cystic Fibrosis: A Retrospective Cohort Study. *Front Pediatr.* 2022. 10. 856840. doi: 10.3389/fped.2022.856840.
15. Smith S., Rowbotham N.J., Edwards C.T. Short-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022. 6. CD013666. doi: 10.1002/14651858.CD013666.pub2.
16. Vincken S., Verbanck S., De Wachter E., Vanderhelst E. Exhaled nitric oxide in stable adult cystic fibrosis patients, during exacerbation and following CFTR-modifying treatment. *Eur. Respir. J.* 2019. 53. 1802259. doi: 10.1183/13993003.02259-2018.
17. Smith S., Edwards C.T. Long-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. 12. CD012102. doi: 10.1002/14651858.CD012102.pub2.

Received 04.02.2023

Revised 09.02.2023

Accepted 14.02.2023 ■

Information about authors

K.V. Skriabina, MD, Assistant at the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: k.v.skriabina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9792-6269>

Svetlana Ilchenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: ilchensv@gmail.com; phone +38(050)453-48-16; <https://orcid.org/0000-0002-8052-8678>

A.O. Fialkovska, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: fialkovskaja.a@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6004-8418>

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 within the framework of the National Development Program of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases of the Dnipro State Medical University "Bronchitis in children with comorbid conditions: clinical course and their modern etiology", state registration number 0116U004962.

Скрябіна К.В., Ільченко С.І., Фіалковська А.О.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Прогнозування переносимості інгаляційної терапії як етап персоніфікованого підходу в лікуванні дітей, хворих на муковісцидоз

Резюме. Актуальність. Враховуючи особливості базисної терапії хронічного запального бронхолегеневого процесу при муковісцидозі (МВ), що включає практично щоденні інгаляції фармакологічних препаратів (муколітики, гіпертонічні розчини хлориду натрію (ГРХН), антибіотики), на практиці актуальним є визначення їх переносимості. **Мета дослідження:** створення зручної для застосування в практичній медицині прогностичної шкали, що дозволяла б прогнозувати розвиток синдрому гіперреактивності бронхів у дітей із МВ, на підставі клініко-анамнестичних даних, результатів молекулярно-генетичного дослідження й інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН для призначення персоніфікованого лікування. **Матеріали та методи.** Проаналізовано результати клініко-анамнестичних, мікробіологічних, біохімічних, молекулярно-генетичних досліджень та інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН у 40 дітей із МВ. При розробці алгоритму прогнозування застосовували кореляційний аналіз, ROC-аналіз, метод бінарної логістичної регресії, методики Вальда і Кульбака. **Результати.** Створено дві про-

гностичні моделі, що можуть використовуватися на різних етапах надання медичної допомоги. Для амбулаторного етапу надання медичної допомоги хворим на МВ була побудована модель 1, що враховує клініко-анамнестичні дані, молекулярно-генетичні предиктори, а також клінічні симптоми під час інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН. Ця модель також може використовуватись у дітей раннього віку, у яких неможливо провести спірометрію та оцінити показники функції зовнішнього дихання. Для етапу високоспеціалізованої медичної допомоги була створена модель 2, що включає показники спірометричних даних інгаляційних тестів зі зростаючими концентраціями ГРХН та рівня монооксиду азоту в конденсаті повітря, що видихається. **Висновки.** Розроблені моделі дозволяють з високою вірогідністю розрахувати ризик розвитку синдрому гіперреактивності бронхів для персоніфікованого підбору ГРХН та вибору превентивної бронхолітичної терапії за потребою.

Ключові слова: муковісцидоз; гіпертонічний розчин хлориду натрію; гіперреактивність бронхів; прогнозування; діти

Clinical and mathematical prediction of the physiotherapy results in adolescents with primary hypertension training on a stationary bike

Abstract. Background. The aim of the research is to clarify the indications for physical rehabilitation of adolescents with primary hypertension based on the individual clinical and mathematical prediction of long-term treatment outcomes. **Materials and methods.** There were observed 82 adolescents, 44 boys and 38 girls, aged 17.10 ± 0.05 years with a newly diagnosed primary hypertension. Physical rehabilitation for 7 months in the form of exercises on a stationary bike was prescribed to 44 patients who formed the main group. The rest of 38 adolescents who did not complete the stationary bike course and adhered to the recommendations for a healthy lifestyle formed the control group. **Results.** According to the ROC analysis, predictors of an adverse outcome of an attempt at physical rehabilitation were as follows: the average systolic blood pressure above 130 mm Hg at the start of a program, pulse rate variability index pNN50 of more than 16.6 % and body mass index above 25 kg/m^2 . Also, for the development of stable hypertension and an increase in the left ventricular posterior wall thickness in diastole above 8.0 mm, the average heart rate at night more than 68 bpm according to the Holter monitoring and the daily pulse pressure for 24-h monitoring more than 57 mm Hg were unfavorable. **Conclusions.** Adolescents with primary hypertension should train at stationary bike in conditions of waiting for an effect of treatment. If an unfavorable course of the disease is predicted, physical rehabilitation must be combined with drug treatment.

Keywords: adolescents; hypertension; left ventricular hypertrophy; physiotherapy; physical rehabilitation; stationary bike; prognostic factors

Introduction

Hypertension is a medical and social problem of the present not only in Ukraine but also in the entire world. This is one of the most common chronic diseases, which should be considered as a major factor in the development of cardiovascular events that significantly affect the life expectancy of the population [1, 2]. The origins of hypertension should be sought in childhood and adolescence, when the neurogenic and humeral mechanisms of the cardiovascular system dysregulation are formed. It has been repeatedly determined that hypertension is not always diagnosed in a timely manner, since it has an asymptomatic course [3, 4]. The incidence of hypertension in children and adolescents with excess body weight and obesity is partially a consequence of hypodynamia [5, 6]. After detecting an in-

crease in blood pressure (BP) in children, hypertension has a progressive nature over the next 2–7 years. In 17–26 % of adolescents [7, 8], body mass normalization, systematic aerobic dynamic exercises and dietary modifications can significantly reduce blood pressure [9, 10].

Therefore, experts from leading pediatric doctors' associations argue that the treatment of hypertension in children and adolescents should begin with non-drug therapy. Aerobic exercise is low-intensity exercise that uses oxygen as the primary source of energy to support muscle movement. Aerobic exercises include walking, running, swimming, climbing stairs, roller skating, dancing and tennis. Regular aerobic training strengthens the heart muscle, increases its efficiency, reduces the heart rate at rest, strengthens the skeletal muscles of the whole body, improves

blood circulation, lowers blood pressure, and improves mental state [11, 12].

Performing cyclic aerobic exercises on a stationary bike (SB) leads to a decrease in systolic blood pressure (SBP), a positive effect on muscle oxygen saturation, and increases cardiorespiratory endurance. There are positive effects of aerobic dynamic training, which are manifested themselves in a gradual decrease in heart rate at rest and a restructuring of circadian rhythms of BP with an increase in the proportion of individuals demonstrating a prognostically favorable type of blood pressure [13, 14].

That is why the studies of a physiotherapy effectiveness in young individuals with hypertensive predictors, taking into account a risk of complications of primary hypertension in the early stages of its development, are actual in preventing the disease.

The purpose of the study was to determine the possibility of using the clinical and mathematical parameters to predict the results of physiotherapy in adolescents with primary hypertension.

Materials and methods

Based on the office BP measurements with intervals of one to two weeks, 82 patients were selected: 42 (51.2 %) males and 38 (48.8 %) females with an average age of 17.10 ± 0.05 years; all of them were observed repeatedly with BP $\geq 120/80$ mm Hg. These adolescents formed the main group with a possible hypertension diagnosis. All the examinees have been recommended to modify their lifestyle, which included a diet with restrictions on the use of cook salt, an increase in overall motor activity, and cessation of smoking and energy drinks. After signing the informed consent to participate in the study, all adolescents were involved in an in-depth clinical examination. It included the use of physical, laboratory and instrumental methods to exclude symptomatic hypertension. To verify primary hypertension, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was also performed using the CardioTens device (Meditech Ltd., Hungary) in accordance with current recommendations. Meanwhile, with the same device which served as a Holter monitor, the daily heart rate (HR) and heart rate variability were investigated on the basis of 24-h electrocardiography. The morphofunctional state of the left ventricular (LV) myocardium was examined through echocardiography according to the generally accepted method with ALOKA SSD-500 device (Japan). To examine the general physical condition of adolescents, physical performance was evaluated by the classic physical work capacity (PWC170) test.

The methodology for developing algorithms to predict the course of primary hypertension in condition of the physical rehabilitation was based on the results of an 8-month prospective study of the BP dynamics and parameters of the left ventricular hypertrophy (LVH).

Forty-four adolescents (26 boys and 18 girls) took part in a program of physical rehabilitation. In a medical center, they have been training on the Progress VK-1061 stationary bike. The course lasted 7 months (2 months of introductory period and 5 months of main training period). The 30-min sessions were held twice a week. The intensity of the training

was controlled by the pulse value. During exercises, the pulse rate was maintained at a level close to 65–75 % of the maximum age pulse. It was calculated according to the following equation: 220 minus age of the test subject (in years). In general, the pulse rate during the introductory period was 120–140 bpm and 150–170 bpm in the main period. The speed of the virtual bicycle race was 12–15 km/h with summary energy expenditure of 280 to 400 kcal. Additional physical training sessions and self-organized moderate-intensity isometric exercises were not limited for some male adolescents. At the end of the SB training course, adolescents repeatedly underwent office BP and ABPM measurements, physical performance evaluation according to the PWC170 test, echocardiography and calculation of the body mass index (BMI), which allowed obtaining data on the therapeutic effects of exercises.

Thirty-six adolescents (18 males and 18 females) with primary hypertension from control group did not undergo SB exercises but followed the recommendations for a healthy lifestyle.

The objective of the rehabilitation program was to reach a steady decrease in BP to the target levels as a systolic/diastolic BP below 120/80 mm Hg according to the ABPM.

The follow-up, which made it possible to assess the development of LV lesions, has been conducted 8–10 months after the start of the observation program. At this stage, the dynamics of echocardiography indicators of the morphofunctional status of the LV has been evaluated for all studied adolescents, regardless of their participation in SB exercises.

Statistical processing of the results has been conducted using the Statistica 6.0 software package (StatSoft Inc., USA, AXXR712D833214FAN5). The sample data have been checked for compliance with a normal distribution using the Shapiro criterion. The reliability of the differences has been evaluated using the Student's t-test or the non-parametric Mann-Whitney U test for unlinked samples and the Wilcoxon criterion for the linked samples. To evaluate the relationship between the indicators, a correlation-regression analysis has been used with calculation of the Pearson correlation coefficient. The risk ratios have been calculated with a 95% confidence interval (CI) to determine the influence of factors aggravating hypertension course. In the development of predictive equations, a correlation-regression analysis with the receiver operating characteristic (ROC) curves building and logistic regression with calculation of the determination coefficient have been used.

Results and discussion

It has been found that in the early stages of hypertension in adolescents, the use of physical rehabilitation methods is completely justified. Indeed, adolescents often showed a low physical performance level. For instance, low PWC170 test results (less than 850 and 500 kg/min) have been observed in 11 % of male and 37 % of female subjects, which is explained by a sedentary lifestyle and a reluctance to participate in physical activities.

During the SB exercise period, the boys increased their physical performance according to the PWC170 test from 12.2 ± 1.8 to 15.9 ± 1.7 kg/min per 1 kg of body weight

($p < 0.05$) and the girls from 8.2 ± 2.4 to 13.2 ± 1.6 kg/min per 1 kg of body weight ($p < 0.05$).

At the same time, against the background of physical rehabilitation program, the daily BP indicators showed positive changes: 26 (56.5 %) hypertensive children achieved the target level $\leq 120/80$ mm Hg, while in the control group, the indicators remained unstable and almost unchanged (Table 1).

It must be added that the advised physical program had not changed the BMI in all observation groups.

When analyzing the state of the program participants who did not achieve a reliable reduction of high BP, a direct correlation was found between SBP level at the beginning of the exercise program and after its completion, as well as between the average daily SBP in adolescents who completed the full SB exercise course and the pNN50 and BMI before its start.

The obtained data allowed determining the prognostic value of the defined predictors of a positive or adverse outcome in case of dynamic aerobic exercises in the physical rehabilitation of adolescents with hypertension, i.e. not achieving the SBP target level ≤ 120 mm Hg.

When building the ROC curve (Fig. 1), the corresponding cutoff points have been determined for the sensitivity and informativity of the values for SBP of 131 mm Hg, pNN50 of 16.6 %, and BMI of 25 kg/m² as prognostic ones. The area under the ROC curve [95 % CI] was 0.928 [0.824–0.980; $p < 0.0001$], with a sensitivity level of 80.0 % and a specificity level of 94.1 %. The binary logistic regression equation (1) has been developed, with Fisher's criterion of 39.9 and a determination coefficient of 88.9 % ($p < 0.0001$), which allows calculating the β determinant:

$$\beta = -45.419 + 0.158 \times P_1 + 0.304 \times P_2 + 0.742 \times P_3 \quad (1),$$

where β is a coefficient for the equation (2);

–45.419 is a constant term of the equation;

P_1 is average daily SBP (mm Hg) according to the ABPM;

P_2 is pNN50 (%);

P_3 is BMI (kg/m²).

The confidence in the event is determined by the probability of a statistical error ($\leq$ or > 0.05). Individual risk of the expected future positive or adverse result of SB exercise (P) as reaching the target BP of 120/80 mm Hg in adolescents with hypertension can be calculated by the following equation (2):

$$P = 1 / (1 + \exp(-\beta)), \quad (2)$$

where P is the probability of conclusion statistical error.

For example:

1) corresponding to the SBP of 110 mm Hg, pNN50 of 8% and BMI of 21 kg/m², the final expectant result of the SB training waiting to be positive and is confirmed with probability of mistake of 0.033;

2) corresponding to the SBP of 136 mm Hg, pNN50 of 60 % and BMI of 28 kg/m², the final expectant result of the SB training suspected to be negative and is confirmed with probability of mistake of 0.05;

3) corresponding to the SBP of 130 mm Hg, pNN50 of 20 % and BMI of 25 kg/m², the final expectant result of the SB training is not clear because the probability of conclusion mistake is high (0.25).

In 70 (85 %) adolescents with hypertension from both main and control groups, a LV geometry close to normal has been observed at the time of the program beginning. However, after 10 months, the processes of LV myocardial remodeling have been noted in 31 (38 %) of hypertensive children (15 of them showed concentric and 16 eccentric LVH). This fact indicates the necessity of individualizing the applications to control the physical rehabilitation and possibly signals about the use of medical treatment.

Based on a correlation analysis, the associations of possible predictors with the development of a stable increase in BP resistant to non-drug and SB treatment have been defined. The following prognostic signs have been selected:

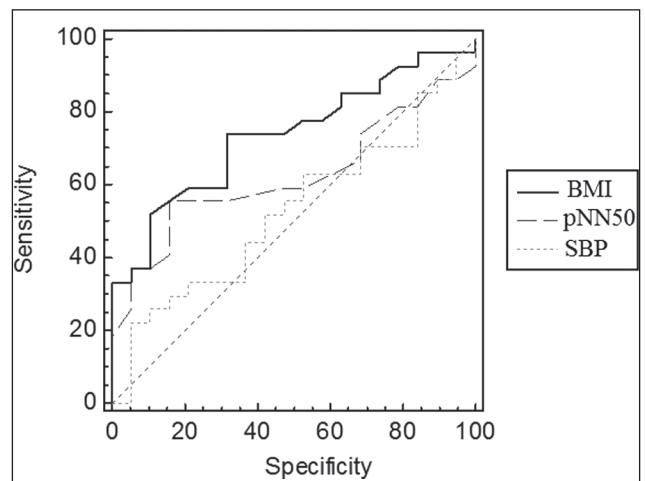


Figure 1. ROC curves showing the relationship between the sensitivity and specificity of the average daily SBP, BMI and pNN50 values for predicting the remote outcome of the SB exercise course

Table 1. BP dynamics in adolescents with hypertension who completed the hypertension physical rehabilitation program and in controls

Observation groups	n	Average daily BP (M $\pm$ m), mm Hg			
		Start of observation		End of observation	
		Systolic	Diastolic	Systolic	Diastolic
Males trained on SB	26	129.9 $\pm$ 1.7	75.5 $\pm$ 0.9*	127.0 $\pm$ 1.3	72.0 $\pm$ 1.1*
Males, control group	18	127.9 $\pm$ 2.2	74.7 $\pm$ 2.0	131.5 $\pm$ 2.8	75.1 $\pm$ 2.1
Females trained on SB	20	128.9 $\pm$ 1.3*	72.6 $\pm$ 0.8	117.9 $\pm$ 1.2*	71.3 $\pm$ 1.0
Females, control group	18	131.1 $\pm$ 3.8	72.4 $\pm$ 1.1	129.9 $\pm$ 3.0	72.5 $\pm$ 1.2

Note: * – probability of error when detecting discrepancies in statistical indicators < 0.05 .

average night HR per minute according to Holter monitoring, BMI, and daily pulse pressure (PP) according to the ABPM. Having obtained possible predictors based on reliable correlation coefficients ($r \geq 0.5$), ROC curves have been built with corresponding sensitivity and informativity cut-off points for the selected symptoms and areas under the curves to confirm the reliability of the selected prognostic model (Fig. 2).

According to the resulting ROC curve, the prediction of a stable hypertension resistant to non-drug and SB treatment in adolescents with primary hypertension can be conducted by the following logistic regression equation (3), which has a determination coefficient of 46 % and Fisher's criterion of 14.24 at $p < 0.01$:

$$\beta = -3.78 + 0.01 \times P_4 + 0.06 \times P_5 + 0.02 \times P_6, \quad (3)$$

where β is a coefficient for the equation (2);

–3.78 is a constant term of the equation;

P_4 is average night HR per minute according to the Holter's method;

P_5 is BMI (kg/m^2);

P_6 is average daily PP (mm Hg) according to the ABPM.

Further, the probability of expecting the resistant BP in adolescents with primary hypertension is calculated by the above equation (2).

Similarly, an appropriate ROC curve has been built with the values of defined predictors that contribute to the LV remodeling (Fig. 3): posterior wall thickness in diastole (LVPWd) of more than 8.0 mm at the time of the first patient's visit due to hypertension, BMI above 25 kg/m^2 and average daily PP higher than 57 mm Hg.

The prediction of LVH development in adolescents with primary hypertension can be conducted by the following logistic regression equation (4), which has a determination coefficient of 49 % and Fisher's criterion of 9.16 at $p < 0.0001$:

$$\beta = -3.13 + 0.03 \times P_7 + 0.18 \times P_8 + 0.02 \times P_9, \quad (4)$$

where β is a coefficient for the equation (2) of the expectation of LVH development;

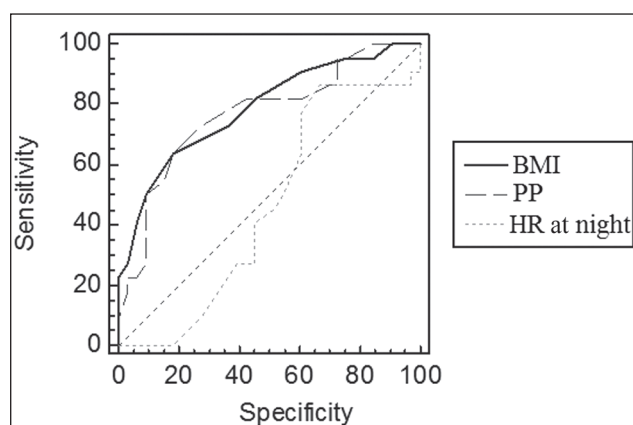


Figure 2. ROC curve showing the relationship between the sensitivity and specificity of the average night HR, BMI, and average daily PP for predicting the development of stable elevated BP in adolescents with newly diagnosed hypertension

–3.13 is a constant term of the equation;

P_7 is BMI (kg/m^2);

P_8 is LVPWd (mm) at the time of the patient's first visit;

P_9 is average daily PP according to the ABPM (mm Hg).

Further, the risk of developing LVH in the future in adolescents with primary hypertension is calculated by the above equation (2).

Observing the adolescents directly during exercise revealed the natural impact of dynamic aerobic SB load on the BP, which did not significantly depend on sex and BP values before exercise. It is important to note that these positive effects have been observed since the first sessions, even during the introductory period, which lasted 2 months. Exercise period of 7 months resulted in a confirmed increase in physical performance as per PWC170 test but did not significantly affect BMI. During exercises, a decrease in SBP after 5 minutes of the recovery period has been observed in both male and female subjects with primary hypertension (by 9.3 and 7.9 %, respectively, compared to baseline at $p < 0.05$), which should be attributed to direct positive effects of SB training. At the same time, the diastolic BP remained constant within the normal age limits. Achievement of the target SBP level occurred in 56.5 % of adolescents and was maintained for at least 7 months. Based on individual prediction, the stable positive effect of physical rehabilitation in hypertensive adolescents could be expected by 3 predictors: average daily SBP at the beginning of the exercise course, which does not exceed 130 mm Hg, pNN50 less than 16.6 % and BMI below 25 kg/m^2 .

In contrast in the rest of the patients (43.5 %), there was an insufficient effect of physical rehabilitation. Hypertension has continued and damaging processes in the target organ (LV) have progressed. The development of stable hypertension, exceeding 95th percentile by sex, age and height, with a daily pressure loading of more than 50 % of time, can be predicted based on an individual clinical and mathematical approach using the average daily PP (cut-off point of more than 57 mm Hg), the average night HR (cut-off point above 68 per minute) and BMI value over 25 kg/m^2 . At the

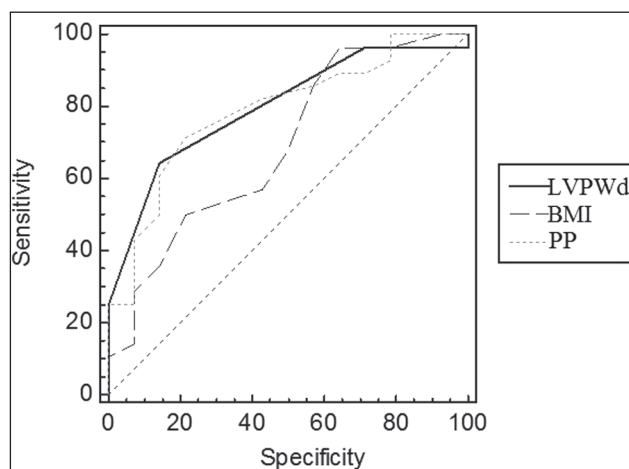


Figure 3. ROC curve showing the relationship between the sensitivity and specificity of the LVPWd, BMI and average daily PP values for predicting the development of LVH in adolescents with onset of hypertension

same time, in this category of patients, the LV remodeling processes can progress. This adverse event can be predicted with the help of a mathematical equation that contains the initial values of LVPWd (cut-off point of 8.0 mm), mean daily PP (cut-off point above 57 mm Hg) and BMI (cut-off point equal or more than 25 kg/m²).

Conclusions

1. Adolescents aged 16–17 years who are prone to hypertension can achieve arterial blood pressure stabilization at a level of $\leq 120/80$ mm Hg without medical treatment, with long-term SB training only. The group with favorable prognosis for the SB exercises are children with pNN50 values less than 16.6 %, BMI below 25 kg/m² and average daily SBP of not more than 130 mm Hg.

2. Prognostically unfavorable signs of stable persistence of elevated BP are the average HR at night above 68 bpm by the Holter monitoring method, average PP of more than 57 mm Hg by daily monitoring and BMI higher than 25 kg/m².

3. LVPWd over 8.0 mm at the time of hypertension diagnosis, BMI higher than 25 kg/m² and the average daily PP above 57 mm Hg according to the daily monitoring should be considered as predictors for the development of LV remodeling within next 10 months.

4. For adolescents with primary hypertension, SB exercises in aerobic mode and adherence to lifestyle modification should be recommended to delay the manifestations of cardiovascular complications of hypertension. If based on clinical and mathematical prediction, adolescents with hypertension might have its unfavorable course (persistence of elevated BP and/or the risk of LV damage), antihypertensive medical treatment should be considered in addition to physical rehabilitation.

Prospects for further research. Based on the application of prediction algorithms, it is planned to determine their impact on the final long-term results of treatment of adolescents with primary hypertension.

References

1. Корнацький В.М., Дяченко Л.О., Михальчук В.М. Вплив психосоціальних чинників на стан здоров'я та якість життя населення. *Український кардіологічний журнал*. 2017. 2. 106–113.
2. Anderson J., Halperin J., Albert N. et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force On Practice Guidelines. *Circulation*. 2013. 127(13). 1425–1443. doi: 10.1161/CIR.0b013e31828b82aa.

3. Бабінець Л.С., Коцаба Ю.Я. Рекомендації фінського клінічного протоколу щодо медикаментозної терапії артеріальної гіпертензії у викладанні сімейної медицини на додипломному рівні. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. 3. 6–12.

4. Марушко Ю.В., Гишак Т.В. Нові рекомендації щодо діагностики і лікування артеріальної гіпертензії у дітей: переваги і перспективи. *Дитячий лікар*. 2018. 3–4(60–61). 5–17.

5. Cai L., Wu Y., Wilson R. et al. Effect of childhood obesity prevention programs on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2014. 129. 1832.

6. Pavlyshyn H., Furdela V., Kovalchuk T., Haliyash N., Luchyshyn N. Epidemiological aspects of obesity and systemic hypertension among school children of Western Ukraine. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab*. 2017. 23(4). 181–187.

7. Ferranti S., Steinberger J., Ameduri R. et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019. 139(13). e603–e634. doi: 10.1161/CIR.0000000000000618.

8. Pescatello L., Buchner D., Jakicic J. et al. Physical activity to prevent and treat hypertension: a systematic review. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2019. 51. 1314–1323. doi: 10.1249/MSS.0000000000001943.

9. Sharman J., Smart N., Coombes J., Stowasser M. Exercise and sport science Australia position stand update on exercise and hypertension. *J. Hum. Hypertens*. 2019. 33. 837–843. doi: 10.1038/s41371-019-0266-z.

10. Rabi D., McBrien K., Sapir-Pichhadze R., Nakhla M., Ahmed S., Dumanski S. et al. Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children. 2020. *Can. J. Cardiol*. 36. 596–624. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.086.

11. Guilhem T., Heberle I., Cavestre C., Viera B., Delevatti R., Gerage M. Effects of aerobic training progression on blood pressure in individuals with hypertension: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Front. Sports Act. Living*. 2022. 4. 719063. doi: 10.3389/fspor.2022.719063.

12. Lurbe E., Agabiti-Rosei E., Cruickshank J. et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of Hypertension*. 2016. 34(10). 1887–1920. doi: 10.1097/HJH.0000000000001039.

13. Коренев М.М., Богмат Л.Ф., Носов О.М., Ніконов В.В., Яковлев І.М. Артеріальна гіпертензія у підлітків: фактори прогнозу перебігу. *Артеріальна гіпертензія*. 2011. 1(15). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/15930>.

14. Flynn J., Kaelber D., Baker-Smith C. et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017 Sep. 140(3). e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.

Received 05.02.2023

Revised 10.02.2023

Accepted 14.02.2023 ■

Information about authors

Oleg Ivanko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: iog@ukr.net; phone: +38(067)9971256; <https://orcid.org/0000-0001-7655-5529>
 M.V. Patsera, PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: 7dr.marina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2649-1533>
 Anastasia Tovma, PhD, Assistant at the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: ia175wewe@gmail.com; phone: +38(066)2201153; <https://orcid.org/0000-0001-9700-6852>

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 has been conducted within the initiative framework of "Development of new approaches to medical care for adolescents and young people with hypertension in higher educational establishments" research project implemented by the Zaporizhzhia State Medical University, state registration number 0115U003874.

Іванько О.Г., Пацера М.В., Товма А.В.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Клініко-математичне прогнозування результатів лікувальної фізкультури в підлітків із первинною артеріальною гіпертензією при заняттях на велотренажері

Резюме. **Актуальність.** Мета роботи: клініко-математичне прогнозування віддалених результатів фізичної реабілітації підлітків із первинною артеріальною гіпертензією (АГ), які пройшли курс тренувань на велотренажері. **Матеріали та методи.** Обстежили 82 підлітків (44 юнаки та 38 дівчат) середнім віком $17,10 \pm 0,05$ року із первинною АГ. Фізична реабілітація протягом 7 місяців у вигляді занять на велотренажері була призначена 44 підліткам основної групи, інші 38, які не проходили курс тренувань і дотримувались рекомендацій щодо здорового способу життя, увійшли в контрольну групу. **Результати.** За даними ROC-аналізу були виявлені предиктори несприятливого результату спроби фізичної реабілітації: середній добовий систолічний артеріальний тиск вище 130 мм рт.ст. перед початком програми, індекс варіабельності пульсу рNN50 більше 16,6 % та індекс маси тіла понад 25 кг/м^2 . Несприятливими щодо розвитку стабільної АГ були: середня частота серцевих скорочень вночі $> 68 \text{ уд/хв}$

за даними холтерівського моніторингу, середньодобовий пульсовий артеріальний тиск більше ніж 57 мм рт.ст. за результатами добового моніторингу та індекс маси тіла понад 25 кг/м^2 . Товщина задньої стінки лівого шлуночка $> 8,0 \text{ мм}$ на момент встановлення діагнозу АГ, індекс маси тіла більше ніж 25 кг/м^2 та середньодобовий пульсовий артеріальний тиск понад 57 мм рт.ст. за даними добового моніторингу є предикторами швидкої гіпертрофії лівого шлуночка. **Висновки.** Підліткам із первинною АГ за умов очікування позитивного ефекту лікування слід призначати фізичну реабілітацію у вигляді занять на велотренажері. Якщо передбачається несприятливий перебіг хвороби, фізичну реабілітацію слід поєднувати з медикаментозними засобами лікування.

Ключові слова: підлітки; артеріальна гіпертензія; гіпертрофія лівого шлуночка; фізіотерапія; фізична реабілітація; велотренажер; прогностичні фактори

УДК 616-006-036-089.8:57.089.2:214.21]-047.37-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.2.2023.1571>

Снісарь В.І., Миронов Д.В.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Порівняльне дослідження знеболювальної та антистресової дії інгаляційної анестезії у дітей з онкологічною та травматологічною патологією при хірургічному лікуванні

Резюме. Актуальність. Велике значення для безпеки пацієнта має адекватна анестезія, що знижує стресові реакції на операцію і травму. Досконалість сучасної анестезії дозволяє проводити складні операції в різних вікових періодах у пацієнтів з високим хірургічним та анестезіологічним ризиком. Для обмеження активації нейроендокринних, запальних та імунних реакцій під час хірургічного втручання постійно проводять пошук нових методик анестезії, порівнюються різні інгаляційні та неінгаляційні препарати для наркозу з метою знайти ідеальний «безстресовий» анестетик. На сьогодні під час операції з приводу раку широко використовується севофлюран, проте існує недостатньо досліджень, що показують ефективність цього інгаляційного анестетика у дітей при хірургічному лікуванні пухлин і його вплив на операційну травму та реакцію дитячого організму на стрес. **Мета дослідження.** Мета нашого дослідження полягає в тому, щоб вивчити, наскільки севофлюран обмежує активацію нейровегетативних, запальних та імунних реакцій дитячого організму при хірургії онкологічних захворювань. **Матеріали та методи.** Було обстежено 27 дітей (перша група) віком від 1 до 17 років ($6,04 \pm 5,84$ року), які надійшли для хірургічного лікування онкологічних захворювань. Для порівняння досліджуваних показників додатково було обстежено 23 дитини (друга група) віком від 2 до 17 років ($10,68 \pm 4,21$ року), яким планувалося оперативне лікування з приводу травматологічної патології. **Результати.** Оцінка адекватності анестезії севофлюраном під час операції в онкологічних та травматологічних хворих показала, що більшість параметрів гемодинаміки мали подібні зміни на всіх етапах, що характерні для севофлюранової анестезії. Нами вивчені зміни С-реактивного білка та циркулюючих цитокінів до та після анестезії севофлюраном у дітей з онкологічною та травматологічною патологією. Рівень С-реактивного білка збільшився в 4 рази, але спочатку його рівень був у 2–2,5 рази більше в онкологічних хворих. Аналогічна динаміка була продемонстрована і щодо прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та TNF). Наприкінці оперативного втручання відзначалося значне зростання кортизолу, проте в дітей другої групи рівень цього гормону зростав більше порівняно з онкологічними хворими. Усі спектральні показники варіабельності серцевого ритму, які свідчили про напруження вегетативної нервової системи, мали вірогідну різницю між групами. **Висновки.** При інгаляційній анестезії севофлюраном профіль реакцій на стрес у дітей з онкологічною патологією відрізняється від такого у пацієнтів з травмами.

Ключові слова: діти; онкологічна та травматологічна патологія; анестезія; севофлюран

Вступ

Хірургія є основним методом лікування солідних пухлин у всьому світі як у дітей, так і у дорослих [1]. Ключовим фактором розвитку сучасної анестезії та хірургії є безпечний результат. Анестетик, складні хірур-

гічні процедури та вихідний стан пацієнтів збільшують періопераційний ризик [2].

За останні кілька десятиліть відбувся величезний стрибок у педіатричній анестезіології завдяки збільшенню знань та розуміння патофізіології й оптимізації

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

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

Для кореспонденції: Миронов Денис Володимирович, аспірант кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, факультет післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: mironoffdv@gmail.com; тел.: +380 (66) 726-80-53

For correspondence: Denys Myronov, PhD-student, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: mironoffdv@gmail.com; phone: +380 (66) 726-80-53

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

процесів, що відбуваються в дитячому організмі під час наркозу, використанню нових анестетиків, вдосконаленню інтраопераційного моніторингу та управління періопераційними подіями [3]. Найбільш важливим є те, що ми стали розуміти низку фізіологічних змін (стрес-відповідь), що відбуваються через анестезію та операцію.

Севофлюран є анестетиком, що широко використовується при цих операціях. Севофлюран — інгаляційний анестетик, який не подразнює верхні дихальні шляхи, не порушує дихання, призводить до швидкої втрати свідомості, що дозволяє широко використовувати його для інгаляційної індукції [4, 5]. Однак одним із основних недоліків при інгаляційній індукції є стресова реакція на інтубацію трахеї.

Сама інтубація трахеї є стресовим фактором, що може викликати деякі реакції у кровообігу, ендокринній, нервовій та інших системах. До того ж доведено, що прямою та швидкою відповіддю на стрес є гемодинамічні зміни [6]. Стрес викликає і локальну відповідь, включно з продукцією цитокінів. Цитокіни, що продукуються локально, можуть впливати на центральну нервову систему [7]. Вираженість реакції залежить від сили, тривалості подразника, а також стану самого пацієнта [8].

Зниження стресової реакції на операцію та травму має велике значення для анестезіолога, оскільки може надати можливість проведення складних операцій у пацієнтів із високим ризиком. У сучасних дослідженнях для обмеження активації нейроендокринних, запальних та імунних реакцій під час хірургічного втручання постійно ведуться пошуки нових видів анестезії, порівнюються різні інгаляційні та неінгаляційні препарати для наркозу з метою знайти ідеальний «безстресовий» анестетик [9]. Так, вивчаючи рівні катехоламінів під час і відразу після операції, E. Marana [10] із співавторами показали, що їх підвищення спостерігалось в обох групах. Однак рівні адреналіну і норадреналіну були значно вищими в групі десфлюрану порівняно з групою севофлюрану. Ці анестетики інгібують і біологію ракових клітин, зокрема проліферацію та міграцію клітин нейроглоїми за допомогою мРНК, хоча їх дія може відрізнитися [11]. Тим не менше деякі дослідження показали, що інгаляційні анестетики не впливають на виживання хворих на рак [12, 13]. Отже, ключове питання про те, чи впливають інгаляційні анестетики на прогресування раку, залишається незрозумілим. Слід також мати на увазі і вплив інгаляційних анестетиків на імунну відповідь пухлини, біологію ракових клітин та прогноз онкологічних хворих. Севофлюран пригнічує імунну відповідь, регулює експресію цитокінів і знижує цитотоксичність НК-клітин, а також може впливати на клітинну біологію різних типів пухлин [14].

Таким чином, у літературі є досить багато робіт, присвячених вибору інгаляційних анестетиків під час операції з приводу раку, однак є поодинокі дослідження, що показують ефективність севофлюрану у дітей при хірургічному лікуванні пухлин і його вплив на операційну травму та реакцію дитячого організму на стрес.

Мета дослідження. Мета нашого дослідження полягає в тому, щоб вивчити, наскільки севофлюран обмежує активацію нейровегетативних, запальних та імунних реакцій дитячого організму при хірургії онкологічних захворювань.

Матеріали та методи

Нами було обстежено 27 дітей (перша група) віком від 1 до 17 років ($6,04 \pm 5,84$ року), які надійшли для хірургічного лікування онкологічних захворювань до КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР» (генеральний директор — д.м.н., доцент Олексій Власов) у період 2019–2021 років. Серед дітей першої групи, які були під наглядом, 13 хлопчиків та 14 дівчаток. Розподіл дітей з онкологічною патологією залежно від оперативного втручання: лапаротомія та видалення утворення ($n = 19$), лапаротомія та біопсія утворення ($n = 3$), торакотомія та видалення утворення ($n = 3$), інші ($n = 2$).

Для порівняння досліджуваних показників додатково було обстежено групу із 23 дітей подібного віку — від 2 до 17 років ($10,68 \pm 4,21$ року). Їм планувалося оперативне лікування травматологічної патології, а саме: видалення металоконструкції ($n = 11$), торакопластика ($n = 6$), відкрита репозиція ($n = 4$), інше ($n = 2$). З них було 14 хлопчиків та 9 дівчаток. Усі діти вважалися умовно здоровими.

Після надходження дітей до операційної катетеризацію периферичної вени та премедикацію не проводили. Відразу ж починали індукцію, яка у всіх випадках здійснювалася севофлюраном масковим способом за циркуляційним контуром з високим газотоком (кисень, 8 л/хв). Індукція була ініційована швидким насиченням легенів газонаркотичною сумішшю, що містила 6–8 % севофлюрану, з наступним переходом на низький газоток (суміш кисню з повітрям 1 : 2, 1 л/хв) у період підтримки анестезії. Анестетик подавали за допомогою наркозного апарата Leonbasic (Heinen+Löwenstein, Німеччина), з використанням випарника для севофлюрану SevorangeAbbott. Застосовували препарат Sevorange (Abbott, США, флакони по 250 мл). При виникненні гіперкапнії, під час індукції на тлі спонтанного дихання, проводили допоміжну вентиляцію легенів із застосуванням мішка та маски до досягнення нормокапнії. Штучну вентиляцію легенів під час операції проводили в режимі нормовентиляції ($\text{EtCO}_2 = 36\text{--}38$ мм рт.ст.) киснево-повітряною сумішшю з $\text{FiO}_2 = 0,4$ наркозно-дихальним апаратом Leonbasic (Heinen+Löwenstein, Німеччина) по напівзакритому контуру.

Для оцінки стану дітей, ступеня вираженості у них запальних змін, особливо обумовлених пухлинним процесом, а також їх компенсаторно-адаптаційних реакцій на операційний стрес ми використовували низку клініко-лабораторних, біохімічних та функціональних методів обстеження. Усі показники крові (гемоглобін, кількість еритроцитів, лейкоцитів та їх формула розподілу) досліджувалися на аналізаторі АЕ-600 (Японія).

Показники гемодинаміки контролювалися за допомогою монітора «ЮТАС-300» (Україна). Вивчалися частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск

(АТ) систолічний (АТ сист.), діастолічний (АТ діаст.), середній (АТ сер.), пульсовий тиск (ПТ). Надалі проводився розрахунок ударного об'єму (УО) за модифікованою формулою для дітей STARR з розрахунком хвилинного об'єму кровообігу (ХОК), загального периферичного судинного опору (ЗПСО), а також рівня випробовуваного стресу (РВС) за формулою, запропонованою Шейх-Заде. Активність вегетативної нервової системи вимірювали за допомогою оцінки показників варіабельності серцевого ритму. Записи електрокардіограми використовувалися для розрахунку параметрів варіабельності серцевого ритму в годинній та частотній областях. Холтерівські вхідні дані ЕКГ записували протягом 5 хвилин за допомогою триканального холтерівського пристрою «Монітор електрокардіосигналів добовий SDM3». Усі записи були проаналізовані з використанням програми Arnisca (версія 8.4.012, Україна). З метою визначення рівня адаптації або дезадаптації

оперованої дитини, крім визначення у неї можливих вегетативних реакцій, було оцінено і рівень кортизолу у плазмі.
Показники, пов'язані із запальними реакціями, які є ключовими факторами в оцінці вихідного стану дитини в операційний період, можуть надати цінну інформацію для кращого розуміння компенсаторно-адаптаційних можливостей дитини під час хірургічного втручання та анестезії. Рівні С-реактивного білка (СРБ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактора некрозу пухлини (TNF) визначалися стандартними наборами.
Статистичний аналіз проводився за допомогою стандартної програми Statistica 6.1 (StatSoftInc., серійний номер AGAR909E415822FA). Порівняння показників проводилося на початку лікування за допомогою критерію Манна — Уїтні. Відмінності вважаються вірогідно значущими при $p < 0,05$.

Таблиця 1. Інтраопераційний моніторинг показників гемодинаміки в онкологічних хворих

Показник	До оперативного втручання	Початок оперативного втручання	Травматичний момент операції	Кінець оперативного втручання	Через 24 години після операції
ЧСС (уд/хв)	107,5 (ІКР 92,5–131,5)	103,0 (ІКР 79,5–117,8)	97,5 (ІКР 79,25–113,75)	103,0 (ІКР 84,25–123,5)	112,0 (ІКР 86,25–127,0)
p-value		5,153e-06*	0,04135*	2,105e-05*	0,01381*
АТ сист. (мм рт.ст.)	107,5 (ІКР 99,25–125,25)	101,0 (ІКР 90,0–118,5)	103,0 (ІКР 91,25–111,75)	110,0 (ІКР 100,2–123,0)	109,5 (ІКР 101,0–126,2)
p-value		6,384e-06*	0,9605	4,867e-06*	0,104
АТ діаст. (мм рт.ст.)	70,0 (ІКР 61,25–81,75)	64,0 (ІКР 59,25–77,75)	66,0 (ІКР 58,5–74,5)	71,0 (ІКР 64,5–80,5)	71,5 (ІКР 66,25–83,75)
p-value		0,0004314*	0,9549	4,744e-05*	0,07552
ПТ (мм рт.ст.)	38,0 (ІКР 36,0–42,75)	35,5 (ІКР 32,25–40,0)	37,0 (ІКР 29,5–40,0)	37,5 (ІКР 34,0–39,0)	37,0 (ІКР 34,25–40,0)
p-value		0,0152*	0,2366	0,1025	0,2226
АТ сер. (мм рт.ст.)	83,0 (ІКР 72,92–96,67)	75,0 (ІКР 69,75–91,5)	79,67 (ІКР 70,58–85,67)	83,33 (ІКР 76,08–94,00)	83,67 (ІКР 77,75–97,17)
p-value		4,346e-05*	0,977	6,987e-06*	0,03664*
УО (мл)	75,1 (ІКР 65,05–79,58)	77,65 (ІКР 67,55–81,80)	75,7 (ІКР 67,45–82,12)	74,6 (ІКР 66,50–78,15)	72,15 (ІКР 63,50–76,50)
p-value		0,01447*	0,891	0,007003*	0,04321*
ХОК (л/хв)	8,720 (ІКР 5,869–10,001)	7,979 (ІКР 4,766–9,672)	7,372 (ІКР 5,025–9,137)	7,834 (ІКР 5,168–9,452)	8,330 (ІКР 5,090–9,686)
p-value		8,309e-05*	0,1576	0,04967*	0,3174
ЗПСО (дин·с·см ⁻⁵)	942,0 (ІКР 771,9–1988,2)	980,4 (ІКР 811,0–2066,7)	1081,0 (ІКР 793,7–1842,9)	1036,8 (ІКР 803,8–1956,1)	1055,5 (ІКР 849,2–2016,2)
p-value		0,6736	0,7813	0,9135	0,3539

Примітки: * – вірогідно значущі відмінності між етапами спостереження ($p < 0,05$); тут і в табл. 2–4: ІКР – інтерквартильний розмах.

Результати та обговорення

З боку анестезіолога дитина вимагає ретельної оцінки стану гемодинаміки та низки лабораторних показників. На початковому етапі, порівнюючи показники у пацієнтів обстежених груп, ми не побачили вірогідної різниці у кількості гемоглобіну та клітин крові. Що стосується збільшення загальних лейкоцитів, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та СРБ у дітей з онкологічною патологією, то це, найімовірніше, свідчило про реакцію організму на наявність пухлинного процесу.

Ми також не очікували жодних серйозних змін у вихідних показниках артеріального тиску. Хоча у дітей із раком грудної порожнини можуть спостерігатися серцево-судинні порушення, які впливатимуть на рівень артеріального тиску. Оцінка адекватності анестезії севофлюраном під час операції в онкологічних і травматологічних хворих ґрунтувалася на

показниках гемодинаміки, які наведені в табл. 1 та 2. При аналізі більшості параметрів виявлено подібну їх динаміку на всіх етапах, характерних для севофлюранової анестезії. Зокрема, аналіз змін частоти серцевих скорочень показав, що у хворих на онкологічну патологію відзначалося підвищення ЧСС на 16–18 % протягом усього періоду анестезії, ймовірно обумовлене стресовою лабільністю організму. У другій досліджуваній групі від етапу індукції до найбільш травматичного моменту відзначалось поступове зниження ЧСС із поверненням до початкових показників на етапі пробудження, на відміну від першої групи, де середні показники ЧСС залишалися вищими за вихідні значення.

Аналіз динаміки середнього артеріального тиску показав, що у всіх досліджуваних групах на етапі індукції відбувалося зниження АТ сер. Найменше ці зміни виражені при травматологічних операціях, що

Таблиця 2. Інтраопераційний моніторинг показників гемодинаміки у травматологічних хворих

Показник	До оперативного втручання	Початок оперативного втручання	Травматичний момент операції	Кінець оперативного втручання	Через 24 години після операції
ЧСС (уд/хв)	89,5 (ІКР 75,25–97,75)	82,5 (ІКР 71,0–91,5)	79,0 (ІКР 69,0–86,5)	84,5 (ІКР 73,25–94,25)	89,5 (ІКР 75,50–98,75)
p-value		2,009e-05*	0,000243*	1,967e-05*	0,0001073*
АТ сист. (мм рт.ст.)	117,5 (ІКР 109,2–128,5)	114,0 (ІКР 103,5–122,5)	109,0 (ІКР 100,0–119,8)	112,0 (ІКР 106,2–125,5)	120,0 (ІКР 110,8–127,5)
p-value		1,979e-05*	8,107e-05*	2,705e-05*	7,374e-05*
АТ діаст. (мм рт.ст.)	78,5 (ІКР 68,0–88,75)	72,5 (ІКР 65,0–81,0)	71,5 (ІКР 62,0–79,75)	72,0 (ІКР 67,75–85,75)	80,5 (ІКР 71,5–86,5)
p-value		1,958e-05*	0,0003229*	9,692e-05*	0,0001535*
ПТ (мм рт.ст.)	40,0 (ІКР 38,25–41,0)	39,5 (ІКР 38,0–41,0)	39,0 (ІКР 38,0–40,0)	39,5 (ІКР 38,0–41,75)	39,0 (ІКР 34,25–40,0)
p-value		0,1107	0,1252	0,5235	0,5235
АТ сер. (мм рт.ст.)	91,5 (ІКР 81,75–102,00)	86,3 (ІКР 77,83–94,83)	84,0 (ІКР 74,67–92,92)	85,0 (ІКР 80,75–98,67)	93,5 (ІКР 85,05–100,17)
p-value		2,111e-05*	0,0001759*	6,755e-05*	0,0001468*
УО (мл)	64,85 (ІКР 59,08–74,15)	69,40 (ІКР 63,50–74,45)	69,25 (ІКР 64,30–76,47)	68,15 (ІКР 61,17–74,05)	64,80 (ІКР 60,20–71,03)
p-value		2,146e-05*	0,0005508*	0,000412*	0,0002565*
ХОК (л/хв)	5,855 (ІКР 4,336–7,076)	5,718 (ІКР 4,269–6,657)	5,534 (ІКР 4,487–6,313)	5,782 (ІКР 4,595–6,578)	5,837 (ІКР 4,377–6,695)
p-value		0,01742*	0,05583	0009144*	0,2477
ЗПСО (дин·с·см ⁻⁵)	1584,0 (ІКР 1200–2316)	1545,0 (ІКР 1202–2303)	1609,0 (ІКР 1240–2097)	1520,0 (ІКР 1276–2127)	1623,0 (ІКР 1311–2371)
p-value		0,02772*	0,8788	0,8852	0,003523*

Примітка: * — вірогідно значущі відмінності між етапами спостереження (p < 0,05).

пов'язано з більш м'якою дією на гемодинаміку севофлюрану при покроковому його застосуванні.

Аналогічний характер змін спостерігався у показниках УО, ХОК, ЗПСО. Різниця цих показників на всіх етапах обстеження дітей, очевидно, була зумовлена особливостями дитячого організму, який страждає від онкологічних захворювань. Ми не спостерігали суттєвої дії севофлюрану на центральну гемодинаміку. Наявні зміни були зумовлені проведенням інтраопераційної інфузії.

Говорячи про оперативне лікування, не можна не зупинитися на динаміці показників гемоглобіну та еритроцитів. Їх зниження спостерігалося у всіх групах, однак в онкологічних пацієнтів зниження гемоглобіну спостерігалося у 100 % випадків. Водночас при травматологічних операціях на другому етапі воно спостерігалося тільки у 77 % хворих. Аналогічна динаміка була і в показників кількості еритроцитів (табл. 3).

Нами вивчені зміни рівнів циркулюючих цитокінів до та після анестезії севофлюраном у дітей з онкологіч-

Таблиця 3. Динаміка лабораторних показників крові

Лабораторний показник крові	До оперативного втручання			Через 24 години після операції		
	Група дітей з онкологічною патологією	Група дітей з травматологічною патологією	Вірогідність між групами (p)	Група дітей з онкологічною патологією	Група дітей з травматологічною патологією	Вірогідність між групами (p)
Hb (г/л)	129,5 (ІКР 119,2–139,2)	134,0 (ІКР 123,2–139,0)	0,3060	121,0 (ІКР 109,2–129,5)	130,0 (ІКР 122,2–135,5)	0,01565*
Еритроцити (×10 ¹² /л)	4,15 (ІКР 3,80–4,67)	4,20 (ІКР 3,80–4,70)	0,4139	3,90 (ІКР 3,62–4,27)	3,90 (ІКР 3,50–4,27)	0,6142
Лейкоцити (×10 ⁹ /л)	12,5 (ІКР 9,02–15,27)	6,8 (ІКР 5,72–9,42)	0,003917*	10,35 (ІКР 9,02–14,65)	7,95 (ІКР 6,05–11,20)	0,01736*
Лімфоцити (%)	30,0 (ІКР 21,25–37,75)	39,0 (ІКР 29,75–45,75)	0,009128*	27,50 (ІКР 20,00–37,25)	36,50 (ІКР 30,00–42,75)	0,002421*
Паличкоядерні нейтрофіли (%)	9,5 (ІКР 5,25–12,75)	7,0 (ІКР 5,0–9,0)	0,07037*	8,0 (ІКР 9,02–14,65)	8,0 (ІКР 6,00–10,00)	0,335
Тромбоцити (×10 ⁹ /л)	271,5 (ІКР 212,0–319,2)	223,5 (ІКР 190,8–290,2)	0,0429*	212,0 (ІКР 194,0–272,5)	220,5 (ІКР 180,5–254,0)	0,2846
ШОЕ (мм/год)	14,0 (ІКР 9,25–17,75)	7,0 (ІКР 4,25–8,00)	4,134e-06*	14,0 (ІКР 10,00–19,75),	8,0 (ІКР 6,00–9,75)	3,871e-06*
Глюкоза (ммоль/л)	4,15 (ІКР 3,72–5,22)	4,15 (ІКР 3,65–4,77)	0,7084	3,95 (ІКР 3,52–4,65)	4,85 (ІКР 4,52–5,17)	0,01165*

Примітка: * – вірогідно значущі відмінності між групами (p < 0,05).

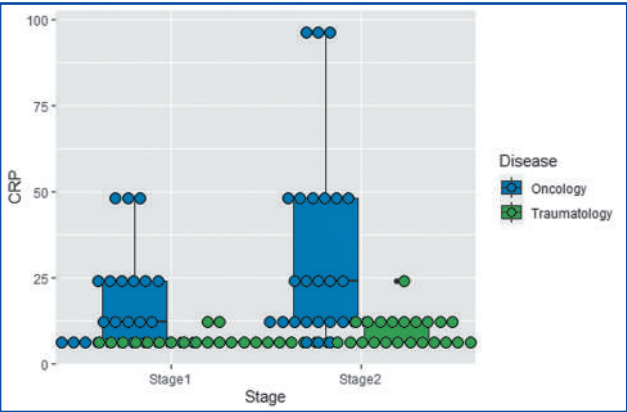


Рисунок 1. Варіабельність С-реактивного білка в обох групах

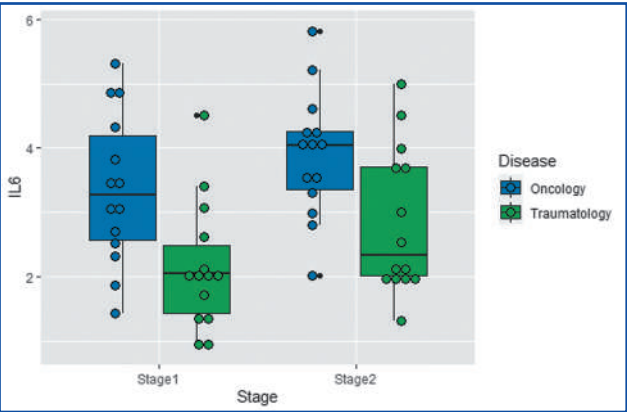


Рисунок 2. Варіабельність ІЛ-6 в обох групах

ною й травматологічною патологією до та після перенесеного хірургічного стресу. Оскільки зазвичай вважається, що анестетики послаблюють запальну реакцію, ми показали динаміку прозапальних цитокінів після севофлюранової анестезії у дітей, які страждають на рак.

Один із показників запальної реакції вже спочатку був у 2–2,5 рази більшим в онкологічних хворих порівняно з другою групою. І після севофлюранової анестезії рівень С-реактивного білка збільшився в 4 рази (рис. 1).

Аналогічна динаміка була продемонстрована і щодо прозапальних цитокінів. Уже спочатку були значні відмінності як ІЛ-6, так і TNF, проте після севофлюранової анестезії вони збільшувалися у двох групах (рис. 2, 3).

Інтенсивний стрес надмірно активує імунну систему, що призводить до запалення. Підтвердженням на-

явності стресової реакції в організмі дітей після хірургічного втручання є рівень кортизолу в крові (рис. 4), а також зміни варіабельності серцевого ритму (табл. 4).

Оцінюючи реакцію кортизолу на хірургічний стрес, ми виявили значне його зростання наприкінці оперативного втручання, проте в дітей другої групи рівень цього гормону зростав більше, ніж в онкологічних хворих. Вважати, що діти з пухлинами є більш стресостійкими або при травматологічній операції севофлюран має менший аналгетичний ефект, поки неможливо через малий обсяг спостереження. Можна лише сказати, що розкид показників у другій групі був ширшим.

Оцінка рівня стресу й ступеня напруження регуляторних систем під час оперативного втручання та інгалаційної анестезії проводилася шляхом аналізу варіабельності серцевого ритму (ВРС). Згідно з отриманими даними, тільки загальна ВРС у дітей з онкологічною

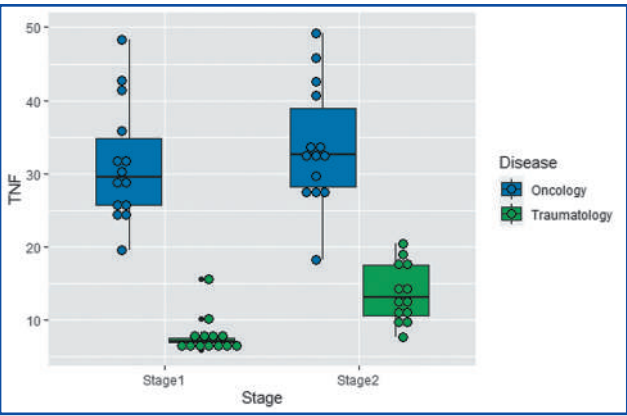


Рисунок 3. Варіабельність TNF в обох групах

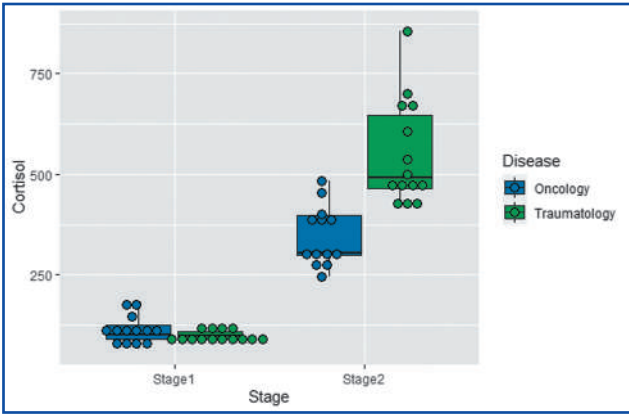


Рисунок 4. Варіабельність кортизолу в обох групах

Таблиця 4. Показники варіабельності серцевого ритму в обстежених хворих

Показник кардіоінтервалограми	До оперативного втручання			Після оперативного втручання			Через 24 години після операції		
	Група дітей з онкологічною патологією	Група дітей з травматологічною патологією	Вірогідність між групами (p)	Група дітей з онкологічною патологією	Група дітей з травматологічною патологією	Вірогідність між групами (p)	Група дітей з онкологічною патологією	Група дітей з травматологічною патологією	Вірогідність між групами (p)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TP (мс ²)	1643 (ІКР 1382–2207)	1959 (ІКР 1681–2463)	0,0439*	1626 (ІКР 1418–2007)	2374 (ІКР 1978–2835)	0,0018*	1754 (ІКР 1490–2316)	2218 (ІКР 1970–2723)	0,0157
VLF (мс ²)	912,50 (ІКР 773,0–1132,0)	928,5 (ІКР 764,2–1175,8)	0,4959	863,0 (ІКР 728,0–1044,2)	1071,5 (ІКР 931,8–1228,2)	0,0084*	902,5 (ІКР 810,2–1129,2)	964,0 (ІКР 843,8–1123,8)	0,3357
LF (мс ²)	742,0 (ІКР 560,0–950,0)	715,5 (ІКР 591,2–906,2)	0,5617	712,5 (ІКР 543,5–870,8)	906,0 (ІКР 776,2–1110,0)	0,0008*	729,5 (ІКР 566,0–921,0)	727,5 (ІКР 623,2–863,0)	0,3664
HF (мс ²)	467,5 (ІКР 371,0–647,8)	457,0 (ІКР 366,8–579,8)	0,3395	508,5 (ІКР 434,2–614,0)	642,0 (ІКР 521,5–696,5)	0,0099*	496,0 (ІКР 396,5–612,5)	473,5 (ІКР 404,2–597,8)	0,3940

Закінчення табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
LF/HF	1,25 (ІКР 0,82–1,67)	0,85 (ІКР 0,70–1,47)	0,07272	1,05 (ІКР 0,80–1,40)	1,30 (ІКР 1,10–1,70)	0,0309*	1,25 (ІКР 0,90–1,57)	1,15 (ІКР 0,90–1,67)	0,3201
SDNN (ms)	57,00 (ІКР 42,25–82,00)	52,00 (ІКР 35,25–66,75)	0,1319	53,00 (ІКР 36,25–75,00)	80,50 (ІКР 54,00–92,00)	0,0111*	57,50 (ІКР 38,00–79,75)	66,50 (ІКР 47,50–81,00)	0,2882
RMSSD (ms)	51,50 (ІКР 34,00–80,00)	40,50 (ІКР 29,00–54,25)	0,0781	45,00 (ІКР 26,75–73,50)	65,00 (ІКР 46,75–82,75)	0,0499*	41,50 (ІКР 28,25–70,00)	52,00 (ІКР 41,25–63,00)	0,2039
pNN50 (%)	4,0 (ІКР 3,0–6,0)	5,0 (ІКР 3,2–6,7)	0,1901	4,0 (ІКР 2,0–4,7)	4,0 (ІКР 3,0–5,7)	0,1642	3,0 (ІКР 2,0–4,7)	3,5 (ІКР 2,2–5,0)	0,2088

Примітка: * — вірогідно значущі відмінності показників між групами ($p < 0,05$).

патологією була вищою порівняно з 2-ю групою. Решта спектральних показників, які свідчили про напруження вегетативної нервової системи, не мали вірогідних відмінностей. Однак під час травматичного моменту операції ми спостерігали активні зміни ВРС. Практично у всіх спектральних діапазонах у дітей з онкологічними захворюваннями було вірогідне зниження порівняно з другою групою. Якщо у дітей з раком динаміка досліджуваних частот та їх співвідношення не мали вірогідних відмінностей, то при травматологічних операціях спостерігався досить виражений підйом кількісних величин ВРС. Значна відмінність ЧСС між групами в інтраопераційному періоді дає змогу припустити, що реакція на стрес у дітей з онкологічною патологією була нижчою, що може бути особливістю їхньої стресової реакції. При травматологічних операціях можливий зв'язок між стресом та реакцією вегетативної нервової системи був обумовлений недостатнім аналгетичним рівнем.

Висновки

Таким чином, при інгалаційній анестезії севофлюраном профіль реакції на стрес у дітей з онкологічною патологією відрізняється від такого у пацієнтів із травмами: підвищенням частоти серцевих скорочень, значним зниженням АТ сер., посиленням запалення із системними прозапальними цитокиновими реакціями. Кінетика змін ІЛ-6 узгоджується з показником С-реактивного білка, однак ступінь приросту цього цитокіну був меншим порівняно з травматологічними хворими через його високий вихідний рівень. На тлі севофлюрану стресовий підйом кількісних величин ВРС спостерігався у всіх дітей, які обстежувались, що може бути обумовлено особливістю інгалаційної анестезії. Сучасні схеми анестезії поліпшили результати педіатричних онкологічних пацієнтів, пригнічуючи екстремальні стресові реакції. Майбутні дослідження необхідні, щоб зрозуміти, як оптимізувати модуляцію стресових реакцій та знайти точні маркери для оптимальної модуляції.

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

Список літератури

1. Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3). Ed. by Gelband H., Jha P., Sankaranarayanan R. et al. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, 2015. 360 p.

2. Singh M. Stress response and anaesthesia altering the peri and post-operative management. *Indian J. Anaesth.* 2003. Vol. 47(6). P. 427-434.

3. Roberts S. Paediatric anaesthesia (2nd ed.). Ed. by Roberts S. Oxford: Oxford University Press, 2019. 720 p.

4. George L. Sevoflurane and airway anaesthesia. *Anaesth. Intensive Care.* 2012. Vol. 40. P. 559.

5. Aouad M.T., Yazbeck-Karam V.G., Mallat C.E., Esso J.J., Siddik-Sayyid S.M., Kaddoum R.N. The effect of adjuvant drugs on the quality of tracheal intubation without muscle relaxants in children: a systematic review of randomized trials. *Paediatr. Anaesth.* 2012. Vol. 22. P. 616-626. doi: 10.1111/j.1460-9592.2012.03845.x.

6. Wang C.-H., Luo J., Li J. et al. Efficacy of inhalational sevoflurane anesthesia induction on inhibiting the stress response to endotracheal intubation in children with congenital heart disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2018. Vol. 22. P. 1113-1117. doi: 10.26355/eurrev_201802_14399.

7. Kalkman H.O. Novel Treatment Targets Based on Insights in the Etiology of Depression: Role of IL-6 Trans-Signaling and Stress-Induced Elevation of Glutamate and ATP. *Pharmaceuticals.* 2019. Vol. 12(3). P. 113. doi: 10.3390/ph12030113.

8. Yuki K., Matsunami E., Tazawa K., Wang W., DiNardo J.A., Koutsogiannaki S. Pediatric Perioperative Stress Responses and Anesthesia. *Transl. Perioper. Pain Med.* 2017. Vol. 2(1). P. 1-12.

9. Galley H.F., DiMatteo M.A., Webster N.R. Immunomodulation by anaesthetic, sedative and analgesic agents: does it matter? *Intensive Care Med.* 2000. Vol. 26. P. 267-274. doi: 10.1007/s001340051149.

10. Marana E., Russo A., Colicci S. et al. Desflurane versus sevoflurane: a comparison on stress response. *Minerva anestesologica.* 2013. Vol. 79(1). P. 7-14.

11. Ishikawa M., Iwasaki M., Zhao H. et al. Inhalational Anesthetics Inhibit Neuroglioma Cell Proliferation and Migration via miR-138,

-210 and -335. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22(9). P. 4355. doi: 10.3390/ijms22094355.

12. Cata J.P., Hagan K.B., Bhavsar S.D. et al. The use of isoflurane and desflurane as inhalational agents for glioblastoma surgery. A survival analysis. *J. Clin. Neurosci.* 2017. Vol. 35. P. 82-87. doi: 10.1016/j.jocn.2016.10.006.

13. Melchi C.F., Mele A., Baliva G. et al. Prognostic value of anesthesia type for patients treated for cutaneous melanoma. *Dermatol. Surg.* 1995. Vol. 21(9). P. 786-788. doi: 10.1111/j.1524-4725.1995.tb00297.x.

14. Xu Y., Jiang W., Xie Sh., Xue F., Zhu X. The Role of Inhaled Anesthetics in Tumorigenesis and Tumor Immunity. *Cancer Manag. Res.* 2020. Vol. 12. P. 1601-1609. doi: 10.2147/CMAR.S244280.

15. Koelsch S., Boehlig A., Hohenadel M., Nitsche I., Bauer K., Sack U. The impact of acute stress on hormones and cytokines and how their recovery is affected by music-evoked positive mood. *Scientific Reports.* 2016. Vol. 6. Article No. 23008. doi: 10.1038/srep23008.

Отримано/Received 11.02.2023

Рецензовано/Revised 16.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2023 ■

Information about authors

Volodymyr Snisar, MD, PhD, Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

Denys Myronov, PhD-student, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: mironoffdv@gmail.com; phone: +380 (66) 726-80-53

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

V.I. Snisar, D.V. Myronov

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Comparative study of the analgesic and anti-stress effect of inhalation anesthesia in children with cancer and trauma pathology during surgical treatment

Abstract. Background. Adequate anesthesia is of great importance for patient safety, it reduces stress reactions to surgery and trauma. The perfection of modern anesthesia allows performing complex operations in different age periods in patients at high surgical and anesthetic risk. To limit the activation of neuroendocrine, inflammatory and immune reactions during surgery, new methods of anesthesia are constantly being searched for, different inhalation and non-inhalation drugs for anesthesia are compared in order to find an ideal “stress-free” anesthetic. Currently, during cancer surgeries, sevoflurane is widely used, but there are few studies showing efficiency of this inhalation anesthetic in children during surgical treatment of tumors and its effect on operative trauma and the reaction of the child’s body to stress. The purpose of our research is to study the extent to which sevoflurane limits the activation of neurovegetative, inflammatory, and immune responses in children during cancer surgery. **Materials and methods.** Twenty-seven children (first group) aged from 1 to 17 years (6.04 ± 5.84 years), who came for surgical treatment of cancer, were examined. To compare the studied indicators, 23 children (second group) aged from 2 to 17 years (10.68 ± 4.21 years) were additionally examined, they were

scheduled for surgical treatment of trauma pathology. **Results.** Evaluation of the adequacy of sevoflurane anesthesia during operations in cancer and trauma patients showed that most hemodynamic parameters had similar changes at all stages, which is typical for this type of anesthesia. We studied changes in C-reactive protein and circulating cytokines before and after anesthesia with sevoflurane in children with cancer and trauma pathology. C-reactive protein level increased 4 times, but initially its level was 2–2.5 times higher in cancer patients. Similar dynamics was demonstrated with pro-inflammatory cytokines (interleukin-6 and tumor necrosis factor). By the end of surgical intervention, a significant increase of cortisol was noted; however, in the children of the second group, the level of this hormone increased more compared with cancer patients. All spectral indicators of heart rate variability, which testified to the tension of the autonomic nervous system, had a significant difference between the groups. **Conclusions.** During inhalation anesthesia with sevoflurane, the profile of stress response in children with cancer differs from that in patients with trauma pathology.

Keywords: children; cancer and trauma pathology; anesthesia; sevoflurane

Вплив селену на перебіг запальних захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітей

Резюме. Актуальність. Порушення гомеостазу есенціальних мікроелементів в організмі дітей відіграють істотну роль в етіології, патогенезі та терапії низки захворювань. Досліджень, присвячених обміну біоелементів при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, зокрема вмісту селену (Se), проводилося недостатньо. **Мета:** оцінити вплив селену на перебіг запальних захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітей. **Методи.** У дослідження включено 112 дітей шкільного віку, хворих на запальні захворювання верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, які становили основну групу дослідження (55 дітей із хронічним гастритом (ХГ) і 57 дітей із хронічним гастродуоденітом (ХГД)), і 20 практично здорових дітей відповідного віку, які становили групу порівняння. Верифікація діагнозу ХГ і ХГД базувалася на клінічно-ендоскопічних даних за Хьюстонською модифікацією Сіднейської класифікації хронічних гастритів (1996) з оцінкою топографії та морфології. Кількісне визначення Se у плазмі крові здійснювали за допомогою мас-спектрометрії. **Результати.** Середній рівень Se у плазмі крові в дітей із запаленням слизової оболонки шлунка й дванадцятипалої кишки становив $75,82 \pm 11,23$ мкг/л, у дітей групи порівняння — $85,42 \pm 9,44$ мкг/л ($p > 0,05$). Нами не встановлено гендерної та вікової різниці в показниках Se у плазмі крові. Дефіцит Se в плазмі крові у дітей із ХГ і ХГД виявили в 78 випадках (69,6 %), у той час як у групі порівняння зниження рівня Se спостерігалось лише в 4 дітей (20 %). Вірогідних відмінностей щодо вмісту Se в дітей із ХГ і ХГД не встановлено. Однак аналіз показників залежно від активності запального процесу виявив вірогідні відмінності: при першому ступені активності запального процесу в слизовій оболонці рівень Se в плазмі крові був вірогідно нижчий ($66,2 \pm 6,1$ мкг/мл), тоді як при другому він становив $78,5 \pm 7,3$ мкг/мл ($p < 0,05$), при третьому — $86,9 \pm 9,3$ мкг/мл ($p < 0,01$). **Висновок.** Встановлено зміни концентрації есенціального мікроелементу селену в плазмі крові дітей із хронічними запальними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, які можуть впливати на загальний стан дітей і перебіг захворювання, а також мають враховуватися під час проведення терапії запальних захворювань, що потребує більш широкого наукового обґрунтування.

Ключові слова: діти; хронічний гастрит; хронічний гастродуоденіт; селен

Запальні захворювання шлунка і дванадцятипалої кишки становлять 50 % від загальної кількості патології шлунково-кишкового тракту [1]. При цьому удосконалення методів діагностики й лікування не привело до зниження кількості запальних захворювань гастродуоденальної ділянки. Залишаються не з'ясованими причини ранньої маніфестації та тяжкого перебігу цієї патології в дитячому віці. Наукові дослідження вказують на важливу роль мікроелементного статусу організму людини у функціонуванні всіх органів і систем [2–6].

Особлива увага приділяється вивченню впливу есенціальних мікроелементів (ЕМ) на здоров'я людини, зокрема дітей і підлітків [7–9]. Порушення гомеостазу ЕМ в організмі дітей відіграють істотну роль в етіології, патогенезі та терапії низки захворювань [10–14].

Дефіцит тільки одного мікроелемента — явище досить рідкісне, зазвичай він багатоелементний. Однак дефіцит навіть одного мікроелемента може призвести до порушень обміну речовин і тяжких захворювань. Протягом останніх кількох десятиріч років спостері-

гається зростання інтересу дослідників до селену (Se) як одного з ключових мікроелементів у забезпеченні функціонування ферментативної антиоксидантної системи організму людини [15, 16]. З одного боку, від стану слизової травного тракту залежить всмоктування й засвоєння, а також часткова екскреція ЕМ, з іншого — самі ЕМ беруть активну участь у формоутворенні й функціонуванні шлунково-кишкового тракту. Для більшості ЕМ основними регуляторними механізмами гомеостазу є процеси всмоктування, переважно із шлунково-кишкового тракту. Будь-які порушення функцій органів травлення, що супроводжуються синдромом мальабсорбції, ведуть до дисбалансу біоелементного складу організму. Досліджень, присвячених обміну біоелементів при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, проводилося мало, а досліджень вмісту селену в плазмі крові дітей із хронічною запальною патологією гастродуоденальної ділянки практично немає. Сказане вище стало передумовою появи нашої роботи.

Мета: оцінити вплив селену на перебіг запальних захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту дітей.

Методи

У дослідження включено 112 дітей шкільного віку, хворих на запальні захворювання верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, які становили основну групу дослідження (55 дітей із хронічним гастритом (ХГ), 57 дітей із хронічним гастродуоденітом (ХГД)), і 20 практично здорових дітей відповідного віку, які становили групу порівняння. Верифікація діагнозу ХГ і ХГД базувалася на клінічно-ендоскопічних даних за Хьюстонською модифікацією Сіднейської класифікації хронічних гастритів (1996) з оцінкою топографії та морфології.

Забір крові проводився в процедурному кабінеті з ліктьової вени вранці натще об'ємом не менше за 5 мл у звичайну скляну пробірку без використання активатора згортання. Після центрифугування плазму перенесли в пробірку і до аналізу зберігали при температурі -70°C . Кількісне визначення Se у плазмі крові здійснювали за допомогою мас-спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою на спектрометрі Optima 2000 DV (Perkin Elmer, США). Концентрація хімічних елементів оцінювалась у мкг/л.

Для аналізу даних було використано програмне забезпечення Statistical Package для версії 10 (США). Для оцінки статистичних відмінностей між середніми значеннями і порівняння безперервних змінних викорис-

товували t-критерій Стюдента і критерій суми рангів Вілкоксона. Статистична значущість була визначена як $p < 0,05$.

Результати

Загальна характеристика груп спостереження подана в табл. 1.

Порушення моторної функції шлунка встановлено в третини дітей основної групи (рис. 1).

Аналіз ендоскопічних змін слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) встановив низку особливостей, які подані в табл. 2. У дітей частіше реєстрували помірний і виражений ступінь еритеми з переважанням останнього. Атрофії слизової оболонки шлунка і ДПК не виявлено в жодної дитини, у незначної кількості обстежених пацієнтів визначали субатрофію або гіпертрофію (9,8 і 13,4 %) та ознаки гіперплазії першого ступеня (10,7 %). Майже в кожній п'ятій дитині, хворій на запальні захворювання гастродуоденальної ділянки, діагностовано другий ступінь зернистості.

У дітей основної групи майже з однаковою частотою відзначалися перший і другий ступінь активності запалення — 46,4 і 42,8 % осіб відповідно ($p_0 > 0,05$) (рис. 2).

Підвищення кислототвірної функції шлунка в дітей, хворих на ХГ і ХГД, спостерігалось в 70,5 %, збережена кислототвірна функція спостерігалась у 19,6 % осіб, а в 9,8 % осіб діагностовано знижену функцію.

Середній рівень Se у плазмі крові в дітей із запаленням слизової оболонки шлунка і ДПК становив $75,82 \pm 11,23$ мкг/л, у дітей групи порівняння — $85,42 \pm 9,44$ мкг/л ($p > 0,05$). Нами не встановлено

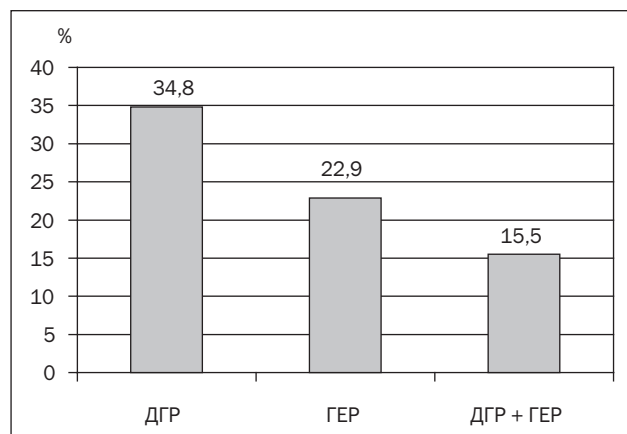


Рисунок 1. Частота моторної дисфункції в дітей основної групи

Примітки: ДГР — дуоденогастральний рефлюкс; GER — гастроєзофагеальний рефлюкс.

Таблиця 1. Загальна характеристика груп спостереження

Діагноз	Хлопчики		Дівчатка	
	7–12 років	13–18 років	7–12 років	13–18 років
ХГ	13	14	13	15
ХГД	14	15	14	14
Усього	27	29	27	29
Здорові діти	4	6	5	5

гендерної і вікової різниці в показниках Se у плазмі крові (рис. 3).

Дефіцит Se в плазмі крові в дітей із ХГ і ХГД виявили в 78 випадках (69,6 %), у той час як у групі порів-

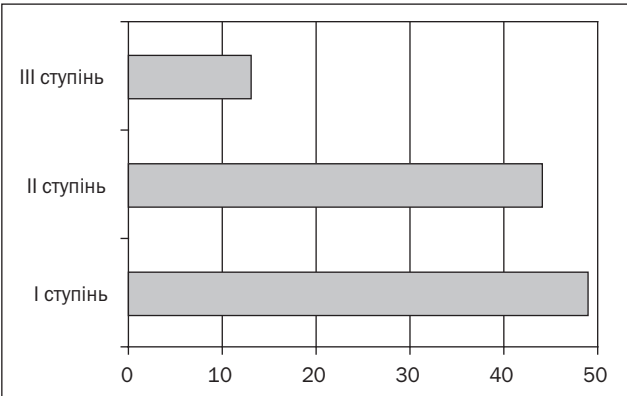


Рисунок 2. Розподіл дітей за активністю запального процесу (%)

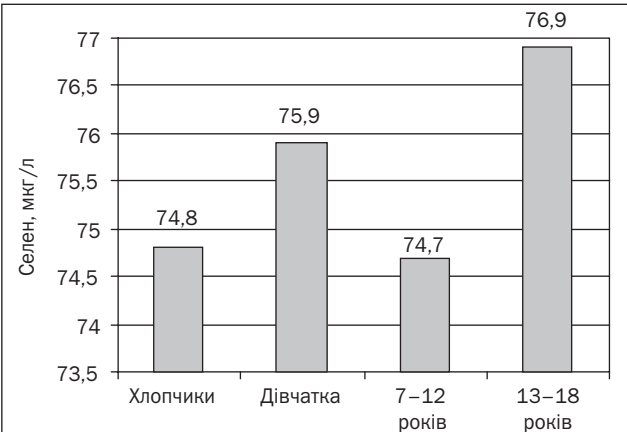


Рисунок 3. Концентрація селену в плазмі крові обстежених дітей залежно від віку й статі

няння зниження рівня Se спостерігалось лише в 4 дітей (20 %). Рівні Se в дітей із запальними захворюваннями гастродуоденальної ділянки подані на рис. 4.

Вірогідних відмінностей щодо вмісту Se в дітей із ХГ і ХГД не встановлено. Однак аналіз показників залежно від активності запального процесу виявив вірогідні відмінності: при першому ступені активності запального процесу в слизовій оболонці рівень Se у плазмі крові був вірогідно нижчий — $66,2 \pm 6,1$ мкг/мл, тоді як при другому — $78,5 \pm 7,3$ мкг/мл ($p < 0,05$) і при третьому — $86,9 \pm 9,3$ мкг/мл ($p < 0,01$). Рівень селену в плазмі крові цих дітей вірогідно корелював зі ступенем активності запалення слизової оболонки гастродуоденальної ділянки ($r = 0,67$; $p < 0,05$).

Отже, у дітей із запальними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту спостерігаються зміни в концентрації Se. Дефіцит селену можна розглядати як один із чинників розвитку й прогресування запальних захворювань шлунково-кишкового тракту.

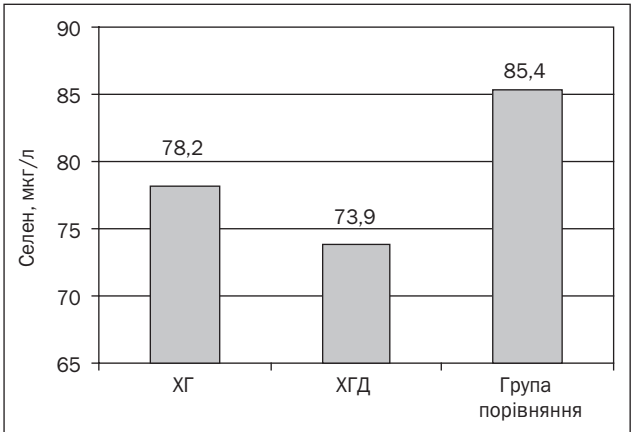


Рисунок 4. Рівні селену в дітей залежно від нозологічної форми патології

Таблиця 2. Ендоскопічні ознаки ураження слизової оболонки шлунка та ДПК у дітей

Показник		Основна група (n = 112)	
		Абс.	%
Еритема	Відсутня	0	0
	1-й ступінь	44	39,2
	2-й ступінь	54	48,2
	3-й ступінь	14	12,5
Атрофія	Відсутня	0	0
	Субатрофія	11	9,8
	Гіпертрофія	15	13,4
Зернистість	Відсутня	54	48,2
	1-й ступінь	36	32,1
	2-й ступінь	22	19,6
	3-й ступінь	0	0
Гіперплазія	Відсутня	74	66,1
	1-й ступінь	38	33,9
	2-й ступінь	0	0

Обговорення

Механізм всмоктування мікроелементів практично не відрізняється від всмоктування харчових речовин [17]. На початку вони накопичуються в слизових відкладеннях у пристінковому шарі кишечника, далі абсорбований субстрат (комплекс «мікроелемент + білок слизу») транспортується до базолатеральної мембрани епітеліоцитів, потім через міжклітинний простір, шляхом дифузії через базальну мембрану власної пластини слизової тонкого кишечника та мікропіноцитозу через фенестри ендотеліальних клітин він проникає в кровеносні капіляри [18]. Відомо, що селен є структурною частиною 21-ї амінокислоти — селеноцистеїну [19]. У ссавців на сьогодні відомо 7 типів селеноцистеїновмісних білків. Більшість даних ферментів — це частини захисної антиоксидантної системи організму [20]. Зокрема, сімейство глутатіонпероксидаз є селеноцистеїновмісними білками. Глутатіонпероксидаза шлунково-кишкового тракту (GI-GPx) — це цитозольний фермент, що експресується тільки в клітинах слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, а також у печінці. Основна функція цього ферменту — створення первинного бар'єра, що перешкоджає всмоктуванню гідроперексидів, які утворюються в процесі травлення. Життєво важливу роль GI-GPx підтверджує незвична стабільність мРНК цього ферменту в умовах дефіциту селену в організмі: невелика кількість GI-GPx визначається навіть тоді, коли й інші білки — члени цього сімейства вже відсутні [20–22]. Такі особливості дозволяють GI-GPx посісти перше місце в ієрархії селенопротеїнів і підтверджують життєво важливу роль цього ферменту для шлунково-кишкового тракту [23]. В експерименті було показано, що відсутність у клітинах слизової шлунково-кишкового тракту GI-GPx призводить до розвитку гострого запального процесу, який згодом переходить у хронічну стадію [24, 25]. У нашому дослідженні середній вміст Se у плазмі крові дітей, які хворіють на ХГ та ХГД, мав тенденцію до зниження, а частка вірогідно зниженої концентрації Se була вищою, ніж у дітей групи порівняння. При цьому в групі дітей з високим і середнім ступенем запалення слизової оболонки рівень Se був вірогідно вищим, ніж при першому ступені активності запалення. Таку підвищену концентрацію селену в плазмі можна пояснити як прояв захисної реакції організму, оскільки при запальному процесі завжди генерується велика кількість активних форм кисню, вільних радикалів, перекисів і гідроперексидів. Можливо, у зв'язку з посиленням злучення епітелію слизової оболонки під час запального процесу в шлунково-кишковому тракті спостерігається постійна втрата GI-GPx, тому потрібна підвищена кількість селену для синтезу нових молекул цього ферменту.

Висновок

1. Встановлено вірогідно нижчі концентрації есенціального мікроелемента селену в плазмі крові дітей із хронічними запальними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту порівняно зі здоровими дітьми.

2. Рівень селену в плазмі крові цих дітей вірогідно позитивно корелював зі ступенем активності запалення слизової оболонки гастродуоденальної ділянки.

3. Зміни концентрації селену можуть впливати на загальний стан дітей і тривалість і тяжкість перебігу захворювання, що необхідно враховувати під час проведення терапії запальних захворювань.

Перспектива подальших наукових розробок полягає в дослідженні впливу селену як прогностичного фактора тривалості й тяжкості перебігу захворювань, а також можливого середника в комплексній терапії запальних захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

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

Інформація про фінансування. Дослідження виконане в рамках НДР Буковинського державного медичного університету «Рання діагностика, лікування і профілактика поєднаної патології шлунково-кишкового тракту та щитоподібної залози у дітей» (номер державної реєстрації 0116U002937).

Список літератури

1. Singh V., Singh M., Schurman J.V., Friesen C.A. Histopathological changes in the gastroduodenal mucosa of children with functional dyspepsia. *Pathol. Res. Pract.* 2018. 214(8). 1173–1178. doi: 10.1016/j.prp.2018.06.014.
2. Schweizer U., Dehina N., Schomburg L. Disorders of selenium metabolism and selenoprotein function. *Curr. Opin. Pediatr.* 2021. 23. 4. 429–435.
3. Avery J.C., Hoffmann P.R. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients.* 2018. 10(9). 1203. doi: 10.3390/nu10091203.
4. Steinbrenner H., Duntas L.H., Rayman M.P. The role of selenium in type-2 diabetes mellitus and its metabolic comorbidities. *Redox Biol.* 2022. 50. 102236. doi: 10.1016/j.redox.2022.102236.
5. Rayman M.P. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones (Athens).* 2020. 19(1). 9–14. doi: 10.1007/s42000-019-00125-5.
6. Dinh Q.T., Cui Z., Huang J. et al. Selenium distribution in the Chinese environment and its relationship with human health: A review. *Environ. Int.* 2018. 112. 294–309. doi: 10.1016/j.envint.2017.12.035.
7. Hubalewska-Dydejczyk A., Duntas L., Gilis-Januszewska A. Pregnancy, thyroid, and the potential use of selenium. *Hormones (Athens).* 2020. 19(1). 47–53. doi: 10.1007/s42000-019-00144-2.
8. Stoffaneller R., Morse N. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients.* 2015. 7(3). 1494–1537. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7031494>.
9. Hamdan H.Z., Hamdan S.Z., Adam I. Association of Selenium Levels with Gestational Diabetes Mellitus: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022 Sep 23. 14(19). 3941. doi: 10.3390/nu14193941.
10. Short S.P., Pilat J.M., Williams C.S. Roles for selenium and selenoprotein P in the development, progression, and prevention of intestinal disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2018. 1(127). 26–35. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.066.
11. Razaghi A., Poorebrahim M., Sarhan D., Björnstedt M. Selenium stimulates the antitumour immunity: Insights to future research. *Eur. J. Cancer.* 2021. 155. 256–267. doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.013.
12. Mojaddadi A., Au A., Salah W., Witting P., Ahmad G. Role for Selenium in Metabolic Homeostasis and Human Reproduction. *Nutrients.* 2021. 13(9). 3256. doi: 10.3390/nu13093256.
13. Hadrup N., Ravn-Haren G. Acute human toxicity and mortality after selenium ingestion: A review. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2020. 58. 126435. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.126435.

14. Ouyang J., Cai Y., Song Y., Gao Z., Bai R., Wang A. Potential Benefits of Selenium Supplementation in Reducing Insulin Resistance in Patients with Cardiometabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022. 14(22). 4933. doi: 10.3390/nu14224933.
15. Saikiran G., Mitra P., Sharma S., Kumar P.K., Sharma P. Selenium, oxidative stress and inflammatory markers in handicraft workers occupationally exposed to lead. *Arch. Environ. Occup. Health*. 2022. 77(7). 561-567. doi: 10.1080/19338244.2021.1968780.
16. Shi Y., Han L., Zhang X., Xie L., Pan P., Chen F. Selenium Alleviates Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury by Regulating Oxidative Stress, Mitochondrial Fusion and Ferroptosis. *Neurochem. Res*. 2022 Oct. 47(10). 2992-3002. doi: 10.1007/s11064-022-03643-8.
17. Adadi P., Barakova N.V., Muravyov K.Y., Krivoshapkina E.F. Designing selenium functional foods and beverages: A review. *Food Res. Int*. 2019. 120. 708-725. doi: 10.1016/j.foodres.2018.11.029.
18. Huang Y., Fan B., Lei N., Xiong Y., Liu Y., Tong L. et al. Selenium Biofortification of Soybean Sprouts: Effects of Selenium Enrichment on Proteins, Protein Structure, and Functional Properties. *Front. Nutr*. 2022. 3(9). 849928. doi: 10.3389/fnut.2022.849928.
19. Carlson B.A., Lee B.J., Tsuji P.A. et al. Selenocysteine tRNA([Ser] Sec), the central component of selenoprotein biosynthesis: isolation, identification, modification, and sequencing. *Methods Mol. Biol*. 2018. 1661. 43-60. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7258-6_4.
20. Santesmasses D., Mariotti M., Gladyshev V.N. Bioinformatics of Selenoproteins. *Antioxid Redox Signal*. 2020. 33(7). 525-536. doi: 10.1089/ars.2020.8044.
21. Short S.P., Pilat J.M., Williams C.S. Roles for selenium and selenoprotein P in the development, progression, and prevention of intestinal disease. *Free Radic. Biol. Med*. 2018. 127. 26-35. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.066.
22. Qiao L., Zhang X., Pi S. et al. Dietary supplementation with biogenic selenium nanoparticles alleviate oxidative stress-induced intestinal barrier dysfunction. *NPJ Sci Food*. 2022. 6(30). 33. <https://doi.org/10.1038/s41538-022-00145-3>.
23. Ye R., Huang J., Wang Z., Chen Y., Dong Y. The Role and Mechanism of Essential Selenoproteins for Homeostasis. *Antioxidants (Basel)*. 2022. 11(5). 973. doi: 10.3390/antiox11050973.
24. Kieliszek M. Selenium-fascinating microelement, properties and sources in food. *Molecules*. 2019. 24. 1298. doi: 10.3390/molecules24071298.
25. Morán-Serradilla C., Angulo-Elizari E., Henriquez-Figueroa A., Sanmartín C., Sharma A.K., Plano D. Seleno-Metabolites and Their Precursors: A New Dawn for Several Illnesses? *Metabolites*. 2022. 12(9). 874. doi: 10.3390/metabo12090874.

Отримано/Received 08.02.2023

Рецензовано/Revised 13.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 17.02.2023 ■

Information about authors

Tamila Sorokman, MD, PhD, Professor at the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; phone: +380506642667; <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>

Sokolnyk S.V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: Sokolnyk.Snizhana@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9399-4010>

Makarova O.V., PhD, Associate Professor at the Department of Patient Care and Higher Nursing Education, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: makhelen2010@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3348-2440>

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

Information about funding. The study was carried out within the framework of the research project of the Bukovinian State Medical University "Early diagnosis, treatment and prevention of combined pathology of the gastrointestinal tract and thyroid gland in children" (state registration number 0116U002937).

T.V. Sorokman, S.V. Sokolnyk, O.V. Makarova
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The influence of selenium on the course of inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract in children

Abstract. Background. Impaired homeostasis of the essential microelements in the body of children plays a significant role in the etiology, pathogenesis and therapy of a number of diseases. Studies on the exchange of bioelements in gastrointestinal diseases, in particular, the content of selenium (Se), have not been conducted enough. **Aim:** to evaluate selenium influence on the course of inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract in children. **Materials and methods.** The study included 112 school-age children with inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract (55 with chronic gastritis (CG), 57 with chronic gastroduodenitis (CGD)) as the main group and 20 practically healthy children of the corresponding age as the comparison group. Verification of CG and CGD diagnosis was based on clinical and endoscopic data according to the Houston modification of the Sydney classification of chronic gastritis (1996) with assessment of topography and morphology. Quantitative determination of Se in blood plasma was carried out using mass spectrometry. **Results.** The average level of Se in blood plasma of children with inflammation of the gastric and duodenal mucosa was $(75.82 \pm 11.23) \mu\text{g/l}$, in children of the comparison group — $(85.42 \pm 9.44) \mu\text{g/l}$ ($p > 0.05$). We did not find gender and age differences in Se plasma levels. Deficiency of Se in the blood of children with CG and CGD was found

in 78 cases (69.6 %), while in the comparison group, a decrease in Se level was observed in only 4 children (20 %). There were no significant differences in the content of Se in children with CG and CGD. However, the analysis of indicators depending on the activity of the inflammatory process revealed probable differences: with the first degree of the activity of the inflammatory process in the mucous membrane, the level of Se in the blood plasma was significantly lower ($(66.2 \pm 6.1) \mu\text{g/ml}$), while with the second it was $(78.5 \pm 7.3) \mu\text{g/ml}$ ($p < 0.05$) and with the third — $(86.9 \pm 9.3) \mu\text{g/ml}$ ($p < 0.01$). **Conclusions.** The concentration of selenium, the essential trace element, in the blood plasma of children with chronic inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract was found to be probably lower than that of healthy children. The level of selenium in the blood plasma of these children probably positively correlated with the degree of inflammation in the mucous membrane of the gastroduodenal region. Changes in the concentration of selenium can affect the general condition of children, the duration and severity of the disease, which must be taken into account during the treatment of inflammatory diseases.

Keywords: children; chronic gastritis; chronic gastroduodenitis; selenium

Окремі імунологічні біомаркери тяжкості перебігу неонатального сепсису в немовлят при різній запальній відповіді організму

Резюме. Мета дослідження: для поліпшення результатів лікування хворих на неонатальний сепсис немовлят з альтернативним вмістом у сироватці крові С-реактивного білка вивчити діагностичну цінність і показники клініко-епідеміологічного ризику окремих імунологічних біомаркерів як показників тяжкості клінічного перебігу захворювання. **Матеріали та методи.** Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 56 дітей, хворих на неонатальний сепсис. Тяжкість клінічного перебігу неонатального сепсису визначена за допомогою констеляційно-діагностичних шкал поліорганної дисфункції SNAPII, SNAPPEII, PELOD, SOFA, nSOFA, PEMOD, SCRIB, NEOMOD. Усім новонародженим проведено комплексне імунологічне дослідження з визначенням вмісту імуноглобулінів А, G, М у сироватці крові, С-реактивного білка, пресепсину, прокальцитоніну, інтерлейкінів-6, -8, -10. Сформовано 2 клінічні групи. До I клінічної групи увійшли 25 немовлят, хворих на неонатальний сепсис, з рівнем у сироватці крові С-реактивного білка < 20 мг/л (частка хлопчиків — 52,0 %, мешканці міста — 80,0 %, середній вміст С-реактивного білка — $8,80 \pm 0,41$ мг/л). II клінічну групу сформувала 31 дитина з неонатальним сепсисом і концентрацією С-реактивного білка в сироватці крові > 20 мг/л (частка хлопчиків — 62,8 % ($p > 0,05$), мешканці міста — 57,1 % ($p > 0,05$), середній вміст С-реактивного білка — $29,70 \pm 1,89$ мг/л ($p < 0,05$)). За основними клінічними характеристиками групи спостереження були порівнянними. **Результати.** Проведені дослідження показали, що тяжкість клінічного перебігу неонатального сепсису, визначена за допомогою констеляційно-діагностичних шкал поліорганної дисфункції SNAPII, SNAPPEII, PELOD, SOFA, nSOFA, PEMOD, SCRIB, NEOMOD, у групах порівняння не мала вірогідних відмінностей. Встановлено, що в новонароджених з вмістом С-реактивного білка < 20 мг/л порівняно з представниками II клінічної групи концентрація ІЛ-6 була в 1,7 раза, ІЛ-8 — у 1,5 раза, ІЛ-10 — в 1,8 раза нижчою. Отже, у пацієнтів II групи встановлено ризик зростання вмісту ІЛ-6 у сироватці крові $> 31,4$ нг/мл (відносний ризик (ВР) 1,7 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,3–2,2) при співвідношенні шансів (СШ) 2,8 (95% ДІ 1,6–5,1)), ІЛ-10 > 18 нг/мл (ВР 1,7 (95% ДІ 1,1–2,4) при СШ 2,9 (95% ДІ 1,6–5,3)), ІЛ-8 $> 24,0$ нг/мл (ВР 1,9 (95% ДІ 1,2–3,1) при СШ 4,7 (95% ДІ 2,5–8,8)). Серед вивчених імунологічних біомаркерів концентрація пресепсину > 1000 нг/мл мала найкращі показники клініко-епідеміологічного ризику тяжкого сепсису за даними констеляційно-діагностичних шкал поліорганної дисфункції (СШ 4,3–6,0; відносний ризик 2,3–2,5; атрибутивний ризик 32,0–42,0 %). **Висновки.** Підвищений вміст окремих маркерів неонатального сепсису (пресепсин, прокальцитонін) та інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-8) може вважатися біомаркером тяжкого перебігу неонатального сепсису з імовірним розвитком поліорганної дисфункції.

Ключові слова: неонатальний сепсис; С-реактивний білок; пресепсин

Вступ

Неонатальний сепсис — це клінічний синдром із системними клінічними проявами, спричиненими присутністю патогенних мікроорганізмів (бактерій, вірусів або грибів) у звичайно стерильних біосередовищах новонародженого [16], що й на сьогодні залишається важливою причиною нейрокогнітивних ускладнень і неонатальної смертності [9]. Особливістю неонатального сепсису є неспецифічна клінічна картина, поєднана з відсутністю верифікуючих біомаркерів [13], через що маніфестація відбувається в «коридорі» від ледь помітних ознак до швидко прогресуючої летальної полісистемної недостатності [15].

Результати наукових пошуків у напрямку поліпшення діагностики неонатального сепсису свідчать про те, що культуральні методи не є адекватними, а традиційні лабораторні біомаркери, такі як С-реактивний білок і прокальцитонін, мають обмеження, оскільки необхідні їх серійні вимірювання [3]. Найбільш сучасні інструменти молекулярної діагностики, такі як полімеразна ланцюгова реакція, секвенування і мас-спектрометрія, обіцяють більш швидке й чутливе виявлення захворювань, але ще не входять у звичайну клінічну практику, особливо в умовах обмежених ресурсів. Унаслідок цього в багатьох випадках спеціалісти вдаються до емпіричного лікування підозрюваного сепсису, оскільки запізнити стартове лікування має набагато гірший прогноз [20], використовуючи ознаки порушення функції життєво важливих показників як діагностичні біомаркери сепсису [19]. Біомаркери дозволяють стратифікувати підгрупи ризику, зокрема тяжкого й несприятливого перебігу сепсису, а також виділити окремі ендотипи захворювання (наприклад, запальний, адаптивний і коагулопатичний) для персоналізованої терапевтичної тактики [21].

У нашій роботі з урахуванням показника запальної відповіді організму на інвазію патогенів — рівня С-реактивного білка, досліджували вміст окремих імунологічних маркерів (інтерлейкінів-6, -8, -10, загального IgG, прокальцитоніну, пресепсину) як біомаркерів тяжкого перебігу неонатального сепсису, встановленого за допомогою актуальних констеляційно-діагностичних шкал (SNAP, SNAPII, nSOFA, SNAPPEII, PELOD).

Мета дослідження: для поліпшення результатів лікування хворих на неонатальний сепсис немовлят з альтернативним вмістом у сироватці крові С-реактивного білка вивчити діагностичну цінність і показники клініко-епідеміологічного ризику окремих імунологічних біомаркерів як показників тяжкості клінічного перебігу захворювання.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети в умовах неонатальних відділень ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» впродовж 2021–2022 рр. проведено комплексне обстеження 56 новонароджених дітей, які хворіють на неонатальний сепсис.

Критеріями включення дітей до дослідження були: наявність у дитини діагностичних критеріїв сепсису;

неонатальний період життя; вміст пресепсину в сироватці крові > 300 нг/мл; інформована згода батьків на проведення дослідження.

Групоформувальною ознакою був середньогруповий показник вмісту С-реактивного білка.

Виходячи з вищенаведеного нами сформовано 2 клінічні групи. До I клінічної групи увійшли 25 немовлят, хворих на неонатальний сепсис, з рівнем у сироватці крові С-реактивного білка < 20 мг/л (частка хлопчиків — 52,0 %, мешканці міста — 80,0 %, середній вміст С-реактивного білка — $8,80 \pm 0,41$ мг/л). II клінічну групу сформувала 31 дитина з неонатальним сепсисом і концентрацією С-реактивного білка в сироватці крові > 20 мг/л (частка хлопчиків — 62,8 % ($p > 0,05$), мешканці міста — 57,1 % ($p > 0,05$), середній вміст С-реактивного білка — $29,70 \pm 1,89$ мг/л ($p < 0,05$)).

Нами також було сформовано 2 підгрупи залежно від тяжкості перебігу хвороби, які оцінювались комплексно за вісьмома різними клініко-параклінічними шкалами перебігу захворювання.

У підгрупу Б увійшли пацієнти з вищими за середнє значення балами клінічних шкал оцінки тяжкості стану, тобто відносно тяжчим станом, а до підгрупи А увійшли діти з нижчими за середнє значення балами клінічних шкал оцінки тяжкості стану.

Загальний термін гестації обстежених пацієнтів дорівнював $31,9 \pm 0,5$ тижня, частка немовлят з раннім і пізнім неонатальним сепсисом серед когорти пацієнтів становила 40,0 і 60,0 % випадків відповідно.

Оцінка антропометричних даних новонароджених не виявила відмінностей: з вагою до 1000 г народилося 20,0 % немовлят I клінічної групи проти 28,6 % ($p > 0,05$) пацієнтів групи порівняння, а менше за 1500 г — 40,0 і 54,3 % пацієнтів I і II клінічних груп ($p > 0,05$) відповідно. За рештою антропометричних даних принципових розбіжностей не було.

Діагностику й лікування неонатального сепсису здійснювали згідно з вітчизняними протоколами з урахуванням міжнародних рекомендацій [12, 18].

Для оцінки тяжкості перебігу неонатального сепсису застосовувались діагностично-прогностичні шкали: SNAPPII (Score for Neonatal Acute Physiology), SNAPEII (SNAP Perinatal Extenscon). Для оцінки органної дисфункції використовували шкали PELODII (Pediatric Logistic Organ Dysfunction), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), PEMOD (Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score) [17]. Для оцінки ризику летального наслідку сепсису використовували прогностичну систему CRIBII (Clinical Risk Index for babies).

Комплексне обстеження дітей проводили в неонатальних відділеннях після встановлення діагнозу сепсису в 1-й, 3-й і 7-й день захворювання і проведення інтенсивної терапії.

Імунологічні дослідження проведені в лабораторії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» методом імуноферментного аналізу на апараті StatFax 303/Plus (США): вміст імуноглобулінів А, G, М у сироватці крові (г/л) — за допомогою тест-систем ТОВ МВЛ «Гранум» (м. Харків, Україна); концентрацію ін-

терлейкіну-6, -8, -10 (пг/мл) у сироватці крові визначали за допомогою набору реагентів «Інтерлейкін-6 ІФА-БЕСТ», «Інтерлейкін-8 ІФА-БЕСТ», «Інтерлейкін-10 ІФА-БЕСТ»; уміст С-реактивного білка в сироватці крові (мг/л) — з використанням реагентів «СРБ ІФА-БЕСТ високочутливий»; уміст у сироватці крові пресепсину (HumansCD14, нг/мл) — за допомогою реагенту HycultBiotechNK 320, Netherlands.

Отримані результати дослідження аналізували за допомогою комп'ютерного пакета Statistica 10 StatSoft і Excel XP для Windows з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Вірність нульової гіпотези визначали з урахуванням рівня значущості Pt (за Стьюдентом), Рф (метод кутового перетворення Фішера). Діагностична цінність тестів визначалася з урахуванням їх чутливості, специфічності, передбачуваної цінності позитивного (ПЦПР) та від'ємного (ПЦВР) результату з визначенням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ), обчислювались показники клініко-епідеміологічного ризику з визначенням абсолютного (АР) і відносного ризиків (ВР), співвідношення шансів (СШ).

Обстеження проведено з урахуванням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження». Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати

У роботі показано, що тяжкість клінічного перебігу неонатального сепсису, визначена за допомогою констеляційно-діагностичних шкал поліорганної дисфункції SNAPII, SNAPPEII, PELOD, SOFA, nSOFA, REMOD, SCRIB, NEOMOD, у групах порівняння в цілому не відрізнялась (табл. 1).

Отже, як видно з наведених даних, у хворих з альтернативним вмістом С-реактивного білка не траплялося статистично вірогідних відмінностей у клінічних показниках тяжкості перебігу неонатального сепсису, визначеної за допомогою наведених констеляційно-діагностичних шкал.

На рис. 1 наведено середньогрупові показники сироваткової концентрації окремих інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) у новонароджених клінічних груп порівняння.

Отже, незважаючи на відсутність статистично вірогідних розбіжностей у середньогрупових показниках сироваткової концентрації наведених вище інтерлейкінів залежно від вмісту С-реактивного білка, все ж підвищений його вміст асоціювався зі зростанням вмісту даних прозапальних хемокінів у хворих II клінічної групи. Так, порівняно з новонародженими з вмістом С-реактивного білка < 20 мг/л у представників II клінічної групи концентрація ІЛ-6 була в 1,7 раза, ІЛ-8 — в 1,5 раза, ІЛ-10 — в 1,8 раза нижчою.

Виходячи з цього ми вважали, що рівень С-реактивного білка в сироватці крові дітей, хворих на неонатальний сепсис, який становить 20 мг/л і більше, може відображати клініко-епідеміологічний ризик зростання концентрації наведених вище потужних прозапальних цитокінів. Так, у представників II клінічної групи встановлено ризик зростання вмісту ІЛ-6 у сироватці крові понад 31,4 пг/мл (ВР 1,7 (95% ДІ 1,3–2,2 при СШ 2,8 (95% ДІ 1,6–5,1)) та ІЛ-10 понад 18 пг/мл (ВР 1,7 (95% ДІ 1,1–2,4 при СШ 2,9 (95% ДІ 1,6–5,3))).

Навіть відсутність вірогідних відмінностей за середньогруповими значеннями концентрації інтерлей-

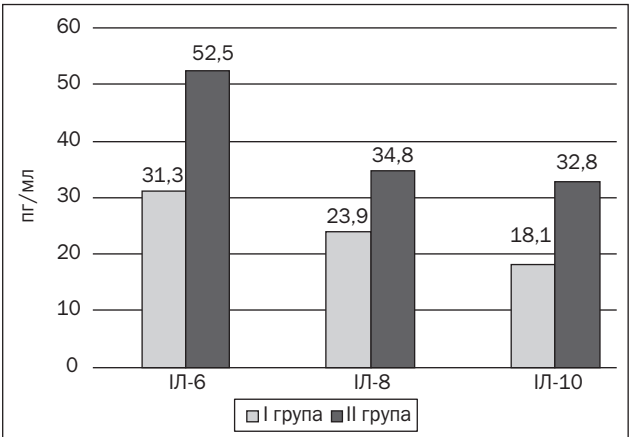


Рисунок 1. Вміст інтерлейкінів (пг/мл) у сироватці крові в новонароджених груп порівняння

Таблиця 1. Оцінка тяжкості клінічного перебігу неонатального сепсису (у балах) у пацієнтів клінічних груп, визначена за допомогою констеляційно-діагностичних шкал (M ± m)

Шкали	I група	II група	p
CRIB	6,4 ± 0,7	6,4 ± 0,8	> 0,05
SNAP	14,5 ± 1,3	11,6 ± 1,1	> 0,05
SNAPII	19,4 ± 3,5	14,1 ± 2,1	> 0,05
SNAPPEII	23,4 ± 1,6	21,2 ± 1,6	> 0,05
PEMOD	7,3 ± 0,8	5,8 ± 0,6	> 0,05
PELOD	20,4 ± 3,9	14,5 ± 3,1	> 0,05
SOFA	6,9 ± 0,9	5,6 ± 0,5	> 0,05
nSOFA	3,6 ± 0,8	2,7 ± 0,6	> 0,05
NEOMOD	3,0 ± 0,5	2,1 ± 0,3	> 0,05

кіну-8 не дозволила спростувати дане припущення, оскільки новонароджені II клінічної групи мали статистично значущий ризик рівня ІЛ-8, що перевищував 24,0 пг/мл: ВР 1,9 (95% ДІ 1,2–3,1) при СШ 4,7 (95% ДІ 2,5–8,8).

У табл. 2 наведені середньогрупові показники сучасних параклінічних маркерів наявності неонатального сепсису і загального IgG у новонароджених з альтернативними показниками вмісту С-реактивного білка.

Отже, у новонароджених, хворих на неонатальний сепсис, з альтернативними показниками С-реактивного білка вираженість запального процесу не асоціювалася з відмінностями в концентрації таких діагностичних маркерів сепсису, як пресепсин і прокальцитонін.

При цьому встановлено незначно вищі шанси зниження рівня загального IgG < 5,0 г/л у сироватці крові дітей I клінічної групи, у яких сироватковий вміст С-реактивного білка не перевищував значень 20,0 мг/л: ВР 1,3 (95% ДІ 1,0–1,8) при СШ 1,9 (95% ДІ 1,1–3,3).

У новонароджених з тяжким перебігом сепсису, визначеним на підставі перевищення середньогрупового значення суми балів констеляційно-діагностичних шкал, які відображують поліорганну дисфункцію, мали місце статистично вірогідні розбіжності за вмістом ІЛ-6,

пресепсину й прокальцитоніну. Так, у хворих з тяжким перебігом сепсису, визначеним за шкалою SNAP, сироватковий вміст ІЛ-6 становив $71,2 \pm 2,8$ пг/мл, а в дітей з менш тяжким перебігом — $47,1 \pm 2,3$ пг/мл ($p = 0,04$). Аналогічна тяжкість сепсису, визначена за шкалою SNAPII, також характеризувалась відмінностями в концентрації ІЛ-6 у сироватці крові — $71,3 \pm 3,6$ проти $45,1 \pm 2,4$ пг/мл відповідно ($p < 0,05$). Більш тяжкий перебіг неонатального сепсису, встановлений за шкалою SNAPII, також асоціювався зі статистично вірогідними відмінностями за вмістом в крові пресепсину, що становив $1360,0 \pm 10,9$ нг/мл при тяжкому перебігу проти $802,2 \pm 8,8$ нг/мл при дещо нижчій бальній оцінці за вказаною шкалою ($p < 0,01$).

Цікавим виявився той факт, що концентрація С-реактивного білка в сироватці крові не відрізнялася у хворих при різній клінічній тяжкості інфекційно-запального процесу, визначеного за допомогою наведених вище констеляційно-діагностичних шкал.

У табл. 3 наведені показники діагностичної цінності окремих імунологічних біомаркерів у виявленні тяжкого перебігу неонатального сепсису.

Отже, підвищений вміст окремих маркерів неонатального сепсису (пресепсин, прокальцитонін) та інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-8) при використанні наведених

Таблиця 2. Вміст маркерів неонатального сепсису і загального IgG у сироватці крові дітей груп порівняння

Показники	I група	II група	P
Прокальцитонін (нг/мл)	$1,0 \pm 0,8$	$0,7 \pm 0,2$	$p > 0,05$
Імуноглобулін G (г/л)	$4,36 \pm 0,20$	$5,72 \pm 0,40$	$p > 0,05$
Пресепсин (пг/мл)	$1340,4 \pm 213,8$	$1643,00 \pm 286,85$	$p > 0,05$

Таблиця 3. Діагностична цінність окремих імунологічних маркерів у виявленні тяжкого перебігу сепсису, визначеного за шкалами SNAP, SNAPII, nSOFA, SNAPPEII, PELOD

Показники	Діагностична цінність, % (95% ДІ)			
	Чутливість	Специфічність	ПЦВР	ПЦПР
Концентрація інтерлейкіну 6 > 60 пг/мл				
SNAP	63 (35–85)	69 (48–86)	56 (31–78)	75 (53–90)
SNAPII	63 (35–85)	78 (56–93)	67 (38–88)	75 (53–90)
nSOFA	58 (28–84)	63 (42–81)	41 (18–67)	77 (55–92)
Концентрація інтерлейкіну 8 > 30 пг/мл				
SNAPPEII	43 (18–71)	81 (62–94)	55 (24–83)	73 (54–88)
PELOD	38 (14–68)	73 (54–88)	38 (14–68)	73 (54–88)
Концентрація пресепсину > 1000 нг/мл				
SNAP	60 (33–84)	73 (52–88)	56 (30–80)	76 (55–90)
SNAPII	60 (33–84)	80 (56–94)	69 (39–91)	72 (50–89)
Концентрація прокальцитоніну > 0,8 нг/мл				
SNAP	33 (9–65)	85 (54–98)	58 (34–80)	67 (23–96)
SNAPII	33 (10–65)	82 (48–98)	53 (28–77)	67 (22–96)

вище точок розподілу може вважатися біомаркером тяжкого перебігу неонатального сепсису з помірними показниками специфічності й чутливості.

У табл. 4 наведені показники клініко-епідеміологічного ризику даної події для наведених вище імунологічних показників.

Отже, шанси тяжкого перебігу сепсису в новонароджених вірогідно зростали в 1,8–2,7 раза за оцінкою поліорганної дисфункції відповідно до шкал SNAP, SNAPII або nSOFA при підвищенні в сироватці крові дітей вмісту інтерлейкіну-6 понад 60 пг/мл. Зростання сироваткового вмісту пресепсину понад 1000 нг/мл асоціювалось із тяжкими поліорганными порушеннями, спричиненими неонатальним сепсисом, у 2,3–2,5 раза вірогідно підвищуючи шанси тяжкого перебігу інфекційного процесу відповідно до оцінки за SNAP, SNAPII.

Обговорення

Незважаючи на те, що позитивна бактеріальна культура крові (або іншої в нормі стерильної біологічної рідини) вважається до цього часу золотим стандартом діагностики неонатального сепсису, що дозволяє остаточно підтвердити цей серйозний і загрозливий діагноз, даний метод має свої обмеження, у першу чергу зумовлені тривалістю виконання, обсягом біоматеріалу для засіву і можливістю отримання хибнопозитивних результатів через забруднення [3]. Поряд з цим клінічні ознаки й симптоми неонатального сепсису можуть імітуватись іншими причинами або мінімально проявлятись у хворих новонароджених, тому залишається актуальною потреба в пошуку й створенні низки ефективних та інформативних біомаркерів, здатних сприяти швидкому клінічному рішення [10].

На даний час С-реактивний білок залишається найбільш доступним і добре вивченим лабораторним біомаркером сепсису новонароджених, проте також існує низка обмежень щодо його діагностичних можливостей. Зокрема, на початку інфекції внаслідок затримки синтезу його рівень може бути низьким [5], що відбивається на низькій чутливості тесту впродовж перших годин захворювання. На концентрацію С-реактивного білка можуть впливати чинники, не пов'язані з інфекційним процесом. Так, на прикладі ретроспективного дослідження 440 новонароджених показано, що значення С-реактивного білка в сироватці крові після планових пологів шляхом кесаревого розтину були на 50 % нижчими, ніж після вагінальних пологів [7]. Отримано відмінності щодо діагностичної цінності С-реактивного білка сироватки при ранньому й пізньому неонатальному сепсисі або при їх комбінації [4]. При зміні порогового значення концентрації С-реактивного білка змінюються й показники діагностичної цінності. Так, за даними дослідників [1], для раннього неонатального сепсису порогове значення С-реактивного білка 2,6 мг/л має діагностичну цінність з чутливістю 80,6 % і специфічністю 83,0 %, а для пізнього сепсису пороговий рівень 3,6 мг/л має діагностичну цінність 78,3 і 87,4 % відповідно. Як верифікуючий рівень використовувалася концентрація 7,0 мг/л, що мала чутливість 76,5 % і специфічність 98,2 %.

З огляду на ці обмеження в нашій роботі як групово-формульний рівень С-реактивного білка була використана концентрація 20,0 мг/л для встановлення асоціації з іншими лабораторними біомаркерами, а також клінічними шкалами оцінки поліорганної недостатності у хворих на неонатальний сепсис.

Таблиця 4. Показники клініко-епідеміологічного ризику окремих імунологічних маркерів у виявленні тяжкого перебігу сепсису, визначеного за шкалами SNAP, SNAPII, nSOFA, SNAPPEII, PELOD

Шкала тяжкості сепсису	Показники ризику		
	Атрибутивний ризик, %	Відносний ризик (95% ДІ)	Відношення шансів (95% ДІ)
Концентрація інтерлейкіну-6 > 60 пг/мл			
SNAP	31,0	2,2 (1,1–4,4)	3,8 (1–13,9)
SNAPII	42,0	2,7 (1,1–6,3)	6,0 (1,5–25)
nSOFA	18,0	1,8 (0,9–3,6)	2,4 (0,6–9,5)
Концентрація інтерлейкіну-8 > 30 пг/мл			
SNAPPEII	28,0	2,0 (0,8–5,5)	3,3 (0,8–13,9)
PELOD	12,0	1,4 (0,6–3,6)	1,7 (0,4–6,8)
Концентрація пресепсину > 1000 нг/мл			
SNAP	32,0	2,3 (1,1–5,0)	4,1 (1,1–15,7)
SNAPII	42,0	2,5 (1,0–6,7)	6,0 (1,3–27,0)
Концентрація прокальцитоніну > 0,8 нг/мл			
SNAP	25,0	1,6 (0,4–7,1)	2,8 (0,4–18,9)
SNAPII	20,0	1,4 (0,3–6,3)	2,3 (0,3–15,8)

У нашій роботі показано, що тяжкість клінічного перебігу неонатального сепсису, визначена за допомогою констеляційно-діагностичних шкал SNAPII, SNAPPEII, PELOD, SOFA, nSOFA, PEMOD, SCRIB, NEOMOD, у групах порівняння залежно від концентрації в сироватці С-реактивного білка в цілому не відрізнялась, що могло пояснюватися, зокрема, наявністю порівнянної частки випадків раннього (40,0 %) і пізнього (60,0 %) неонатального сепсису. Окрім того, спираючись на дані літератури щодо меншої діагностичної цінності С-реактивного білка у виявленні сепсису [14], на підставі наших даних можна припустити відсутність зв'язку його маргінально високих показників з тяжкістю поліорганної дисфункції у хворих на неонатальний сепсис.

Як свідчать дані літератури [6], дослідження профілю цитокінів (на противагу рівню С-реактивного білка) може надати більш цінну інформацію при виборі найбільш ефективного лікування неонатального сепсису, зокрема щодо визначення необхідності протизапальної або імуностимулюючої терапії. Нами проведено визначення сироваткової концентрації прозапальних ІЛ-6 та ІЛ-8, а також протизапального ІЛ-10 у представників клінічних груп порівняння. Показано, що попри відсутність статистично вірогідних розбіжностей у середньогрупових показниках сироваткової концентрації наведених вище інтерлейкінів залежно від вмісту С-реактивного білка підвищений його вміст все ж асоціювався зі зростанням вмісту даних хемокинів у хворих II клінічної групи на тлі маргінально високого вмісту С-реактивного протеїну. У цілому отримані нами дані узгоджуються з даними літератури [10], а дослідження медіаторів запалення відкриває нові можливості для діагностики й подальшого спостереження за неонатальним сепсисом. Так, рівень С-реактивного білка в сироватці крові, який становить 20 мг/л і більше, може відображати клініко-епідеміологічний ризик зростання концентрації наведених вище потужних прозапальних цитокінів: ІЛ-6 понад 31,4 пг/мл (ВР 1,7 (95% ДІ 1,3–2,2) при СШ 2,8 (95% ДІ 1,6–5,1)); ІЛ-8 понад 24,0 пг/мл (ВР 1,9 (95% ДІ 1,2–3,1) при СШ 4,7 (95% ДІ 2,5–8,8)) і протизапального ІЛ-10 понад 18 пг/мл (ВР 1,7 (95% ДІ 1,1–2,4) при СШ 2,9 (95% ДІ 1,6–5,3)). З огляду на сприятливі економічні характеристики і доступність методу визначення С-реактивного білка в широкій мережі клінічних закладів його результати, які становлять 20 мг/л і вище, можуть виступати адекватною альтернативою доволі дорогому і менш доступному визначенню прозапальних інтерлейкінів.

У групах новонароджених з альтернативними показниками С-реактивного білка вираженість запального процесу не асоціювалась із відмінностями в концентрації таких діагностичних маркерів сепсису, як пресепсин і прокальцитонін, які скоріше відображають наявність сепсису, проте не є інфламаторичними маркерами. Водночас у сучасних наукових джерелах і досі обговорюється обмеженість значення окремих біомаркерів у діагностиці неонатального сепсису [11].

Разом з тим зниження рівня загального IgG < 5,0 г/л у дітей I клінічної групи на тлі відносно нижчого вмісту С-реактивного білка характеризувалося такими показниками клініко-епідеміологічного ризику: ВР 1,3 (95% ДІ 1,0–1,8) при СШ 1,9 (95% ДІ 1,1–3,3), що, мабуть, відображало жвавіші процеси антитілоутворення на тлі більш вираженої запальної відповіді на генералізовану інфекцію новонароджених. Такі результати можуть розглядатися з позиції тимчасової незрілості неонатальної імунної системи, яка, на думку дослідників [2], є вагомим чинником ризику неонатального сепсису, оскільки гіпогаммаглобулінемія в новонароджених спричинена відсутністю трансплацентарної передачі до плода IgA та IgM, а материнські IgG передаються через плаценту лише на пізніх термінах вагітності.

Робоча гіпотеза наступного етапу роботи відносно того, що вивчені імунологічні маркери відображати-муть клінічну тяжкість перебігу неонатального сепсису, визначену за допомогою констеляційно-діагностичних шкал, отримала підтвердження, оскільки в дітей з альтернативною сумою балів за шкалами, які відображують поліорганну дисфункцію, мали місце статистично вірогідні розбіжності за вмістом ІЛ-6, пресепсину й прокальцитоніну.

При вищій бальній оцінці за шкалою nSOFA, що відображає тяжкість перебігу й прогноз неонатального сепсису [22], вміст прокальцитоніну у хворих становив $1,7 \pm 0,4$ нг/мл, а в дітей з меншою бальною оцінкою — $0,25 \pm 0,02$ нг/мл ($p = 0,05$), а отже, даний біомаркер свідчить не лише про наявність, але й про тяжкість генералізованого інфекційно-запального процесу.

На наш погляд, встановлені результати мають практичне значення, оскільки демонструють зв'язок окремих біомаркерів сепсису зі шкалами, які мають прогностичне значення стосовно несприятливих наслідків перебігу неонатального сепсису [8].

Висновки

1. У хворих на неонатальний сепсис новонароджених з альтернативним вмістом у сироватці крові С-реактивного білка тяжкість поліорганної дисфункції і вміст таких біомаркерів, як прокальцитонін і пресепсин, статистично вірогідно не відрізняються.

2. Сироваткова концентрація С-реактивного білка понад 20 мг/л асоціюється з клініко-епідеміологічним ризиком зростання вмісту ІЛ-6 (співвідношення шансів — 2,8, відносний ризик — 1,7), ІЛ-8 (співвідношення шансів — 4,7, відносний ризик — 1,9) та ІЛ-10 (співвідношення шансів — 2,9, відносний ризик — 1,7).

3. Встановлено показники діагностичної цінності тяжкого перебігу неонатального сепсису за сумою балів поліорганної дисфункції для концентрації пресепсину > 1000 нг/мл (чутливість — 60,0 %, специфічність — 73,0–80,0 %), ІЛ-6 > 60 пг/мл (чутливість — 63,0 %, специфічність — 63,0–78,0 %), при цьому рівень ІЛ-8 > 30 пг/л характеризувався недостатньою чутливістю (чутливість — 38–43 %, специфічність 73–81 %).

4. Серед вивчених імунологічних біомаркерів концентрація пресепсину > 1000 нг/мл мала найкращі показники клініко-епідеміологічного ризику тяжкого

сепсису за даними констеляційно-діагностичних шкал поліорганної дисфункції (відношення шансів — 4,3–6,0, відносний ризик — 2,3–2,5, атрибутивний ризик — 32,0–42,0 %).

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

Список літератури

1. Aydemir C., Aydemir H., Kokturk F., Kulah C., Mungan A.G. The cut-off levels of procalcitonin and C-reactive protein and the kinetics of mean platelet volume in preterm neonates with sepsis. *BMC Pediatr.* 2018. 18(1). 253–256. doi: 10.1186/s12887-018-1236-2.
2. Beudeker C.R., Vijlbrief D.C., van Montfrans J.M., Rooijackers S.H., van der Flier M. Neonatal sepsis and transient immunodeficiency: Potential for novel immunoglobulin therapies? *Front. Immunol.* 2022. 13. 1016877. doi: 10.3389/fimmu.2022.1016877.
3. Celik I.H., Hanna M., Canpolat F.E., Pammi M. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr. Res.* 2021. 10. doi: 10.1038/s41390-021-01696-z.
4. Eschborn S., Weitkamp J.H. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J. Perinatol.* 2019. 39(7). 893–903. doi: 10.1038/s41372-019-0363-4.
5. Hofer N., Zacharias E., Müller W., Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology.* 2012. 102. 25–36. doi: 10.1159/000336629.
6. Khaertynov K.S., Boichuk S.V., Khaiboullina S.F., Anokhin V.A., Andreeva A.A., Lombardi V.C. et al. Comparative Assessment of Cytokine Pattern in Early and Late Onset of Neonatal Sepsis. *J. Immunol. Res.* 2017. 8601063. doi: 10.1155/2017/8601063.
7. Kozlovski T., Yochpaz S., Shachar I., Friedman N., Marom R. Does the delivery mode affect post-birth neonatal serum C-reactive protein levels? A causal effect analysis. *J. Paediatr. Child Health.* 2022. 58(8). 1330–1336. doi: 10.1111/jpc.15975.
8. Lobo B.B., Marba S.T., Machado H.C., Caldas J.S. Neonatal Sequential Organ Failure Assessment as a late-onset sepsis mortality predictor in very low birth weight newborns: a Brazilian cohort study. *Eur. J. Pediatr.* 2022. 181(10). 3767–3774. doi: 10.1007/s00431-022-04583-9.
9. Liang D., Kotadia N., English L., Kissoon N., Ansermino J.M., Kabakyenga J. Predictors of mortality in neonates and infants hospitalized with sepsis or serious infections in developing countries: a systematic review. *Front. Pediatr.* 2018. 6. 277.
10. Machado J.R., Soave D.F., da Silva M.V., de Menezes L.B., Etchebehere R.M., Monteiro M.L. et al. Neonatal sepsis and inflammatory mediators. *Mediators Inflamm.* 2014. 269681. doi: 10.1155/2014/269681.
11. Memar M.Y., Alizadeh N., Varshochi M., Kafil H.S. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2019. 32(1). 143–153. doi: 10.1080/14767058.2017.1366984.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment. National Institute for Health and Care Excellence. 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng195>.
13. O'Reilly D., Murphy C.A., Drew R., El-Khuffash A., Maguire P.B., Ainle F.N., McCallion N. Platelets in pediatric and neonatal sepsis: novel mediators of the inflammatory cascade. *Pediatr. Res.* 2022. 91(2). 359–367. doi: 10.1038/s41390-021-01715-z.
14. Ruan L., Chen G.Y., Liu Z., Zhao Y., Xu G.Y., Li S.F. et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit. Care.* 2018. 22(1). 316–322. doi: 10.1186/s13054-018-2236-1.
15. Sankar J., Dhochak N., Kumar K., Singh M., Sankar M.J., Lodha R. Comparison of International Pediatric Sepsis Consensus Conference Versus Sepsis-3 Definitions for Children Presenting With Septic Shock to a Tertiary Care Center in India: A Retrospective Study. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2019. 20(3). 122–129. doi: 10.1097/PCC.0000000000001864.
16. Shane A.I., Sanchez P.J., Stoll B.J. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017. 390. 1770–1780.
17. Schlappbach L.J., Straney L., Bellomo R., MacLaren G., Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2018. 44(2). 179–188.
18. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016. 315(8). 801–810.
19. Sullivan B.A., Fairchild K.D. Vital signs as physiologic markers of neonatal sepsis. *Pediatr. Res.* 2022 Jan. 91(2). 273–282. doi: 10.1038/s41390-021-01709-x.
20. Weiss S.L. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit. Care Med.* 2014. 42. 2409–2417.
21. Wong H.R. Pediatric sepsis biomarkers for prognostic and predictive enrichment. *Pediatr. Res.* 2022. 91. 283–288. doi: 10.1038/s41390-021-01620-5.
22. Zeigler A.C., Ainsworth J.E., Fairchild K.D., Wynn J.L., Sullivan B.A. Sepsis and Mortality Prediction in Very Low Birth Weight Infants: Analysis of HeRO and nSOFA. *Am. J. Perinatol.* 2021. 10:10.1055/s-0041-1728829. doi: 10.1055/s-0041-1728829.

Отримано/Received 09.02.2023

Рецензовано/Revised 14.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 18.02.2023 ■

Information about authors

Koloskova Olena, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Regional Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: koloskova.olenabsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-8878-7041>
 Bogutska Natalia, PhD, Associate Professor Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Regional Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: nbogutska@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-6268-1452>
 Vlasova Olena, MD, PhD, Associate professor Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Regional Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: vlasovaolena01@gmail.com, <https://orcid.org/000-0003-4253-0731>
 Svitlana Tarnavska, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Regional Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: tarnavska.svitlana@bsmu.edu.ua; phone: +38 (050) 5643441; <https://orcid.org/0000-0003-1046-8996>
 Olga Shakhova, PhD Associate Professor Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Regional Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: shahova.olga@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-6420-1536>

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

O.K. Koloskova, N.K. Bogutska, O.V. Vlasova, S.I. Tarnavska, O.O. Shakhova
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Some immunological biomarkers of the severity of neonatal sepsis in newborns depending on different inflammatory response

Abstract. Background. Objective: to study the diagnostic value and indicators of clinical and epidemiological risk of some immunological biomarkers as indicators of the severity of the clinical course of neonatal sepsis in order to improve treatment outcomes in newborns with neonatal sepsis with an alternative serum content of C-reactive protein. **Materials and methods.** A comprehensive clinical and paraclinical examination of 56 children with neonatal sepsis was conducted. The severity of neonatal sepsis was determined using the constellation-diagnostic scales of multiple organ dysfunction such as SNAPII, SNAPPEII, PELOD, SOFA, nSOFA, PEMOD, SCRIB, NEOMOD. The comprehensive immunological examination with evaluation of immunoglobulin A, G, M, C-reactive protein, presepsin, procalcitonin, interleukins (IL) 6, 8, 10 content in blood serum was conducted in all newborns. Two clinical groups were formed. The clinical group I included 25 infants with neonatal sepsis with a serum level of C-reactive protein < 20 mg/l (boys — 52.0 %, city residents — 80.0 %, the average content of C-reactive protein — 8.80 ± 0.41 mg/l). The clinical group II was formed by 31 children with neonatal sepsis and C-reactive protein blood concentration > 20 mg/l (with 62.8 % of boys, $p > 0.05$; 57.1 % of city residents, $p > 0.05$; the average content of C-reactive protein — 29.70 ± 1.89 mg/l, $p < 0.05$). According to the main clinical characteristics, the observation groups were comparable. **Results.** The conducted studies showed that the

severity of the clinical course of neonatal sepsis, determined using the constellation-diagnostic scales of multiple organ dysfunction (SNAPII, SNAPPEII, PELOD, SOFA, nSOFA, PEMOD, SCRIB, NEOMOD), did not reveal any significant differences in the comparison groups. It was found that in newborns with a C-reactive protein content < 20 mg/l, compared to representatives of the clinical group II, the concentration of IL-6, IL-8 and IL-10 was lower by 1.7, 1.5 and 1.8 times, respectively. Thus, patients of the group II had the risk of increasing serum content of IL-6 > 31.4 pg/ml (relative risk (RR) 1.7 (95% confidence interval (CI): 1.3–2.2) with an odds ratio (OR) 2.8 (95% CI: 1.6–5.1)), IL-10 > 18 pg/ml (RR 1.7 (95% CI: 1.1–2.4) with an OR 2.9 (95% CI: 1.6–5.3)), and IL-8 > 24.0 pg/ml (RR 1.9 (95% CI: 1.2–3.1) with an OR 4.7 (95% CI: 2.5–8.8)). Among the studied immunological biomarkers, the concentration of presepsin > 1,000 ng/ml was accompanied by the best indicators of the clinical and epidemiological risk of severe sepsis according to the constellation-diagnostic scales of multiple organ dysfunction (odds ratio 4.3–6.0, relative risk 2.3–2.5, attributable risk 32.0–42.0 %). **Conclusions.** Elevated content of some markers of neonatal sepsis (presepsin, procalcitonin) and interleukins (IL-6, IL-8) can be considered a biomarker of a severe course of neonatal sepsis with probable development of multiple organ dysfunction.

Keywords: neonatal sepsis; C-reactive protein; presepsin

УДК 616.995.132.8

Склярєва В.О.^{1,2}, Чайківський Р.А.¹, Коцабин Н.В.³, Железняков О.Ю.⁴, Кишакевич І.Т.⁵¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна²Львівський обласний госпіталь інвалідів війни та репресованих ім. Ю. Липи, м. Львів-Винники, Україна³Медичний центр репродуктивного здоров'я «ДАМІЯ», м. Івано-Франківськ, Україна⁴Харківський міський перинатальний центр, м. Харків, Україна⁵Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Ентеробіоз як фактор агресії запальних процесів сечової та нижніх відділів статевої системи в дівчаток і підлітків (огляд літератури і власні випадки)

Резюме. Метою даного дослідження є аналіз епідеміологічної ситуації з ентеробіозу серед дівчат з патологією сечової системи і при ураженнях нижніх відділів статевих системи за даними баз літератури (PubMed, Google Scholar, ResearchGate, PLoS, Hindawi) та висвітлення результатів власних клінічних спостережень. Ми опрацювали понад 200 робіт, присвячених впливу ентеробіозу на розвиток апендициту, близько 70 робіт про виявлення відповідного паразита в жіночій репродуктивній системі і близько 50 публікацій щодо його виявлення в сечовидільній системі. Ми подали 4 клінічні спостереження щодо наявності ентеробіозу в дівчаток і підлітків. Навели фотографії гостриків у центрифугаті сечі й у нижніх відділах жіночої статевих системи з описами негативних впливів паразита на здоров'я дівчаток і підлітків. Ентеробіоз може бути першочерговим чинником хронічних запальних процесів сечової системи та нижніх відділів статевих шляхів у дівчаток і підлітків.

Ключові слова: ентеробіоз; сеча; вульва; дівчатка; підлітки; запалення

Вступ

Ентеробіоз однаковою мірою виявляється в США, Європейському Союзі, Китаї і в країнах, що розвиваються, Азії, Латинської Америки і Африки, а також в Україні, при цьому поширеність інвазії гостриків зростає з року в рік, особливо в дітей [3, 4, 14, 20, 25, 39, 40, 42, 43].

Прояви запальної патології сечостатевої системи в дитячому й підлітковому віці часто викликаються тими самими етіологічними факторами — патогенним зростанням кишкової палички, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *S. aureus*, *S. agalactiae* [21]. На тлі ентеробіозу схожість або поєднання симптомів запальних процесів статевих системи з явищами дизурії неодноразово спонукає пацієнток до звернення до гінеколога [24, 30, 38]. І в цьому аспекті ентеробіоз як можливий етіологічний фактор рецидивуючого циститу і вульвовагініту не

враховується як лікарями загальної практики, так і лаборантами, які проводять аналіз сечі. Поряд з цим ентеробіоз із частотою до 40 % виявляють у жінок, які звертаються по медичну допомогу з приводу гінекологічних порушень: вагініту і вульвіту різної етіології [35].

Із часів СРСР в Україні про всі випадки офіційно виявленої глистяної інвазії необхідно було повідомляти в санепідслужбу, яка після паперової та організаційної роботи проводила обстеження й залучення до лікування всіх членів родини. Це створювало значний дискомфорт для людини або сім'ї, у якій виявлений ентеробіоз. Тому приховування виявлених інвазій, пред'явлення фіктивних довідок і результатів обстеження дитячим закладам чи школам, пропаганда самолікування, безрецептурний продаж лікарських антигельмінтних засобів, масова реклама у ЗМІ БАДів сприяли поширенню не лише паразитарних уражень,

але й хвороб і смертності, викликаних ними. Саме тому статистика ентеробіозу в Україні за останні 10 років не сильно змінювалась в офіційних цифрах на папері і становила 1100 випадків на 100 000 населення, ледь частка припадала на дітей до 10 років. Однак при такому низькому виявленні 15 компаній, як українських, так і зарубіжних, реалізують на українському фармацевтичному ринку протипаразитарні лікарські засоби, і це не враховуючи численні продажі фітопрепаратів і біодобавок в аптеках та Інтернеті [36].

Метою даного дослідження є аналіз епідеміологічної ситуації з ентеробіозу серед дівчат з патологією сечової системи за даними баз літератури (PubMed, Google Scholar, ResearchGate, PLoS, Hindawi) та висвітлення результатів власних клінічних спостережень.

Матеріали та методи

Ми опрацювали понад 200 робіт, присвячених впливу ентеробіозу на розвиток апендициту, близько 70 робіт про виявлення відповідного паразита в жіночій репродуктивній системі і близько 50 публікацій щодо його виявлення в сечовидільній системі. Ми подали 4 клінічні спостереження щодо наявності ентеробіозу в дівчаток і підлітків.

Результати

Інвазія *Enterobius vermicularis* при рецидивуючих інфекціях сечовивідних шляхів як у дорослих, так і в дітей неодноразово висвітлювалась у публікаціях [1, 6, 7, 11, 12, 16, 37] (рис. 1).

Ентеробіоз також був описаний при запальних процесах сечовидільної системи в 9-місячної дитини [15] і 7-річної дівчинки [28] (рис. 2).

Вивчення впливу *Enterobius vermicularis* на стан сечовидільної системи активізувалося за останнє десятиліття в різних частинах світу. Зокрема, робота А. Абдулсади та співавт. 2020 року показала зв'язок між ентеробіозом та інфекцією сечовивідних шляхів з агресивним патогенним ростом *E.coli*, *S.aureus* і *Klebsiella* [2]. Це узгоджується з результатами нашої роботи в попередні роки, присвяченої збільшенню патогенного росту кишкової палички, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp.,

S.aureus, *S.agalactiae*, а також *Ureaplasma urealyticum* і *parvum* і клінічних станів, які вони викликають [34].

Крім того, є також публікації, присвячені виявленню ентеробіозу у вагітних з бактеріюрією і хронічними запальними захворюваннями сечового міхура і нирок [23]. Поряд з цим мікроскопічно були виявлені як яйця гостриків, так і живі особини [6] (рис. 3, 4).

На жаль, у літературі подано й летальні наслідки ентеробіозу, зокрема М. Serpytis і D. Seinин описали трагічний випадок персистенції ентеробіозу з розвитком перитоніту і сепсису в клініці в Ризі, при патологоанатомічному розтині гострики були виявлені і в тканинах нирок і легень [34].

На сьогодні дослідження на наявність глистів не входять до переліку включених до протоколу обов'язкових обстежень, які проводяться при запальних захворюваннях органів малого таза, сечовивідних шляхів, запаленні нирок, інфекціях, що передаються статевим шляхом, плануванні вагітності, неплідності, здійсненні заходів контрацепції, міомі матки, ендометріозі, кістах яєчників тощо.

У наказі МОЗ України від 15.07.2011 № 417 подані протокольні діагнози, при яких необхідно обстежити хворих на паразитів:

1. Гострий вагініт, підгострий і хронічний вагініт.
2. Гострий, підгострий і хронічний вульвіт.
3. Абсцес вульви. Фурункул вульви.
4. Виразка піхви. Виразка вульви.
5. Інші уточнені запалення піхви і вульви. Вагініт, вульвіт і вульвовагініт при інфекційних і паразитарних захворюваннях класифіковані в інших рубриках: кандидоз — герпесвірусна інфекція — гострики (рис. 5).

Потрапляння глистів у різні відділи жіночої репродуктивної системи може викликати такі гінекологічні патології, як ендоцервіцит, екзоцервіцит, ендометріоз чи ерозії шийки матки.

Той факт, що в 50 % пацієток з рецидивним кандидозним кольпітом виявляли паразитарні інвазії, свідчить про причинно-наслідковий зв'язок хронічних запальних процесів нижніх відділів статевих шляхів з глистяними інвазіями нижніх відділів кишково-шлункового тракту [35, 36].



Рисунок 1. Личинки *E.vermicularis* зі зразка сечі [37]

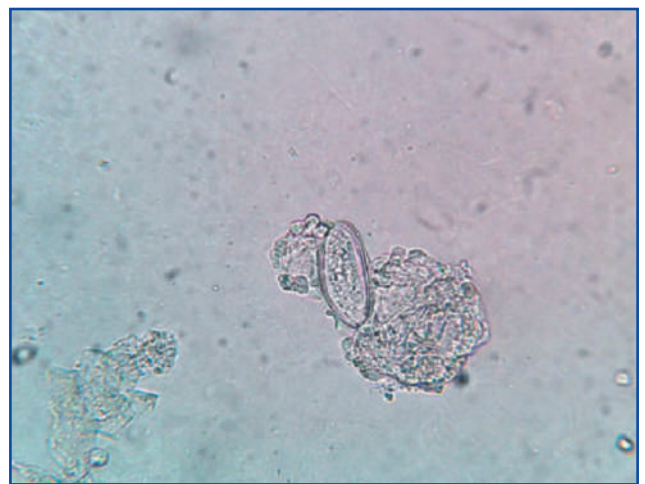


Рисунок 2. Зразок сечі з яйцем *E.vermicularis* [28]

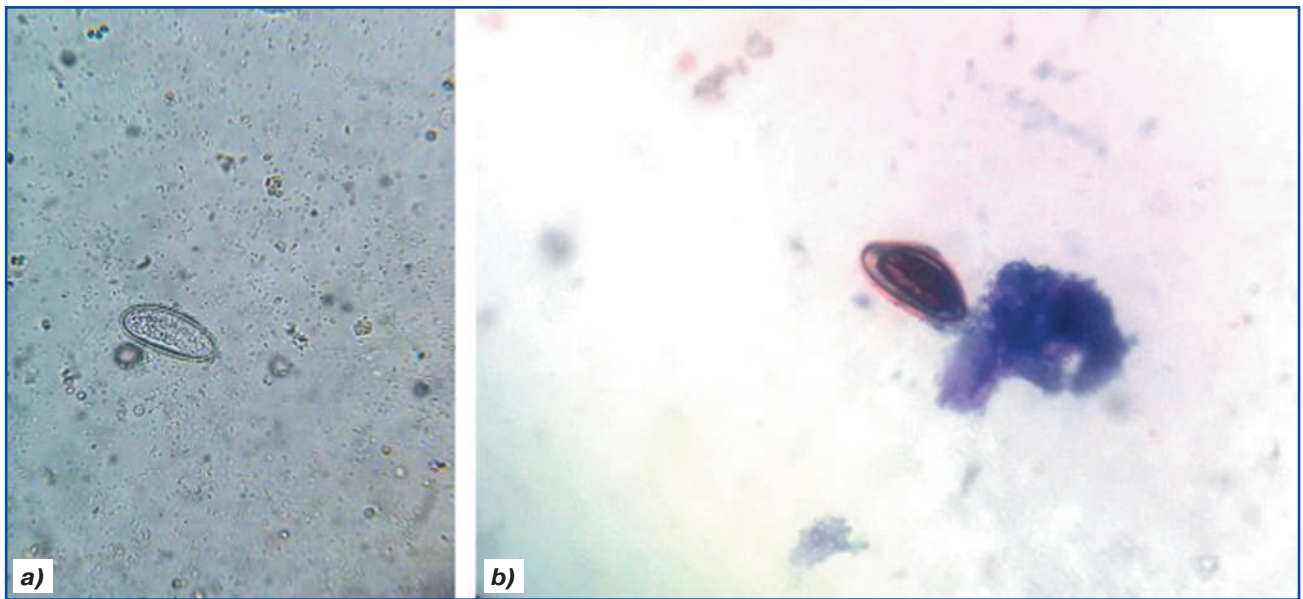


Рисунок 3. Яйця гостриків у центрифугаті сечі в центрі третинної медичної допомоги в Центральній Індії [19]: а) осад сечі, що показує плоскоопукле яйце *E.vermicularis* зі згорнутою личинкою і кількома еритроцитами на задньому плані (мокре кріплення; $\times 10$); б) забарвлений осад того ж випадку (ПАП; $\times 10$)

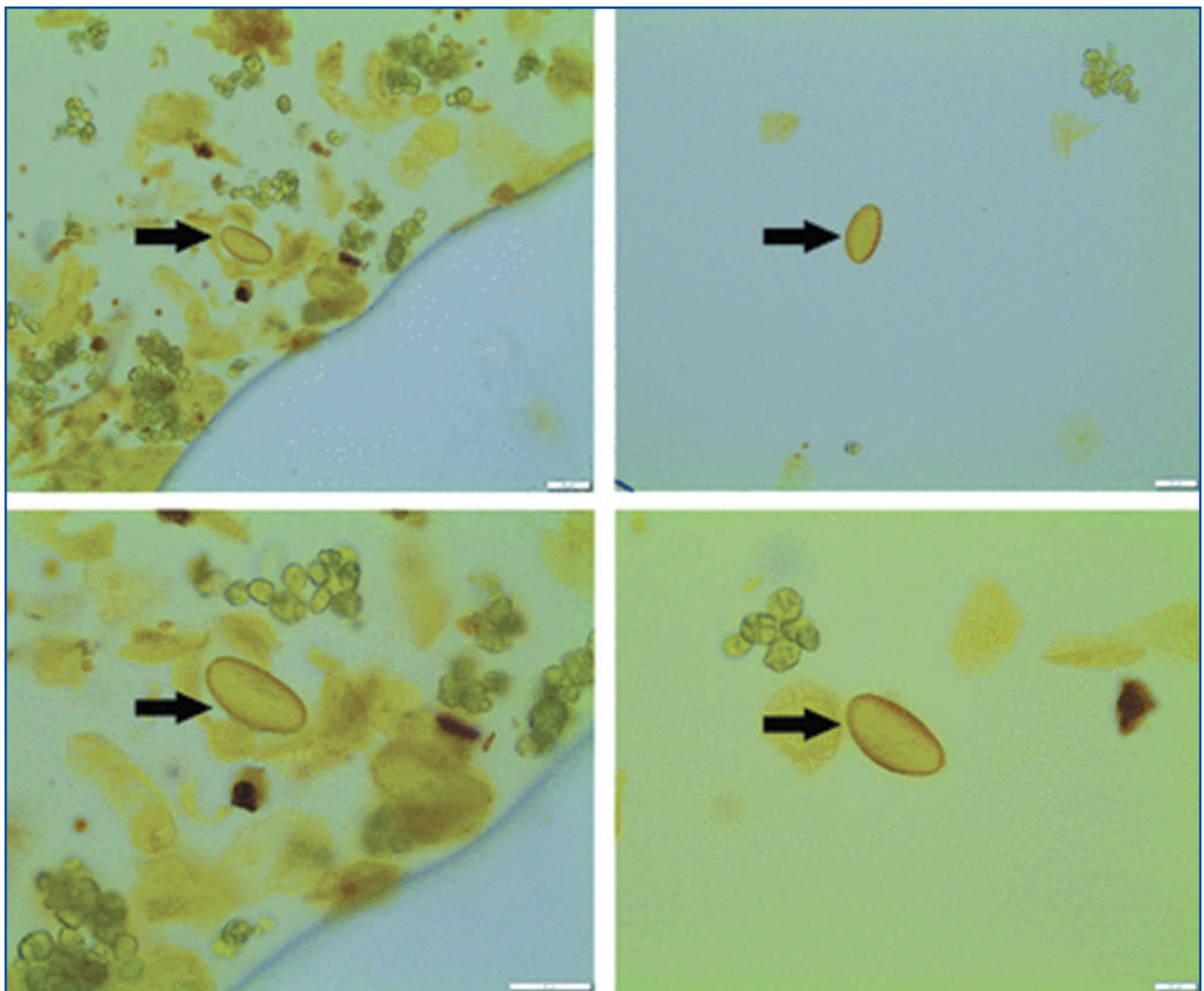


Рисунок 4. Мікрофотографії зразка сечі з виявленими паразитами (жовті овальні об'єкти посередині кожного зображення). Верхні фотографії мають збільшення $\times 20$, нижні — $\times 40$. Кожна шкала 20 μm [6]



Рисунок 5. Персистенція гострика на шкірі періанальної ділянки при гінекологічному огляді

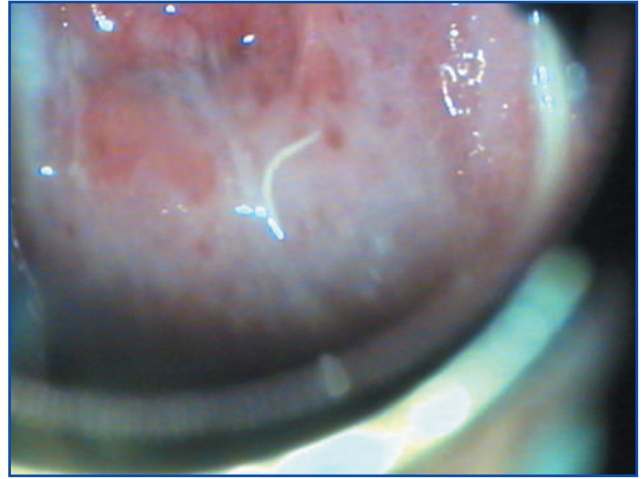


Рисунок 6. Наявність гострика на шийці матки під час гінекологічного огляду

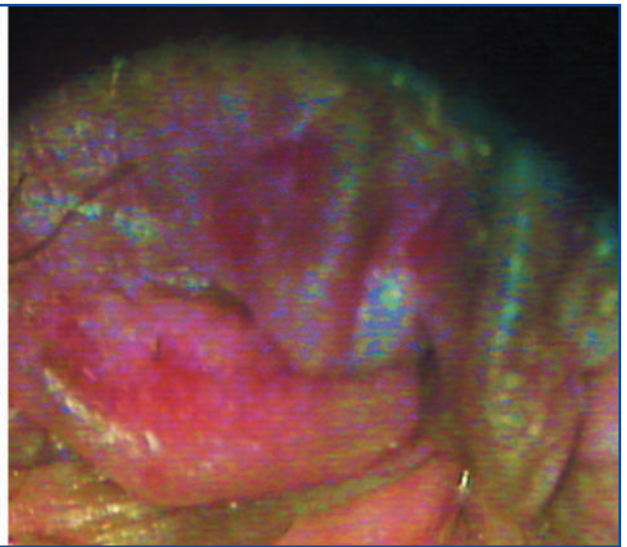
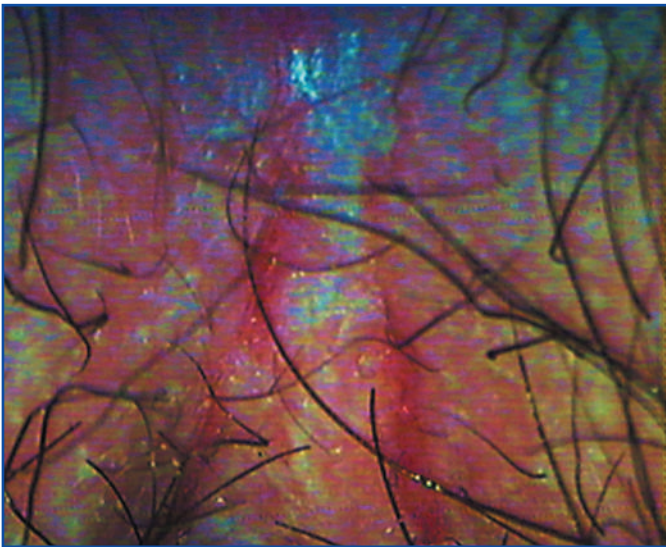


Рисунок 7. Наслідки розчухування й подразнення періанальної ділянки і вульви через персистенцію ентеробіозу

Прояви алергічного кольпіту і вульвіту часто аналогічні проявам рецидивного подразнення (казеозні виділення, печія, почервоніння), тому доцільно для уточнення діагнозу враховувати паразитарні інвазії як їх можливий чинник.

Обговорення

Гострики переважно паразитують у дистальному відділі тонкої кишки, сліпій кишці та проксимальному відділі товстої кишки. Самки гостриків опускаються в пряму кишку, активно виходять назовні через анальний отвір, відкладають яйця на періанальні складки і гинуть. Одна самка гостриків може відкласти до 17 000 яєць. Яйця, відкладені самками гостриків, дозрівають за 4–6 годин і стають інвазивними. Вони можуть з'являтися на нижній білизні, накопичуватися під нігтями під час розчісування і при порушенні гігієнічних правил забруднюють навколишні предмети, іграшки, посуд, продукти харчування. Яйця гостриків відносно стійкі в навколишньому середовищі й зберігають інвазивність до 2–4 тижнів. Загальна тривалість життя го-

стриків з моменту зараження до виходу статевозрілих самок для відкладання яєць становить 1–2 місяці, але через часті перезараження ентеробіоз може тривати довгі роки [17].

Основним механізмом зараження є фекально-оральний шлях передачі, провідний шлях передачі — контактно-побутовий, при цьому руки, забруднені яйцями гельмінтів, є основним фактором передачі. Цьому сприяє недотримання санітарних норм з миття рук, урбанізація суспільства, вуличне харчування, купівля продуктів на стихійних ринках, утримання тварин вдома без належної гігієни і дегельмінтизації [27].

Негативний вплив ентеробіозу на репродуктивну систему в жінок активно обговорюється у світовій літературі. Це ентеробіоз труб, яєчників, виявлення паразитів в ендометрії і цитологічних мазках [9, 18, 22, 24, 26, 29, 31, 32, 41].

Складність діагностики ентеробіозу обумовлена сукупністю факторів:

— низька поінформованість урологів і гінекологів про агресивний вплив *Enterobius vermicularis*;

— небажання робити опис і відсутність обов'язкових протоколів опису яєць глистів у центрифугаті сечі лікарями лабораторії, особливо якщо аналіз сечі проводиться на автоматичних аналізаторах [8, 19].

В українських протоколах ми знайшли рекомендації щодо виявлення паразитів при виразках і абсцесах зовнішніх статевих органів, рецидивуючому вульвіті. І ми не знайшли протоколів з рекомендаціями щодо визначення ентеробіозу при рецидивуючих запальних процесах сечовивідних шляхів. У практичній роботі лікаря при запальних хронічних процесах статевої системи крім загального аналізу сечі рекомендується проводити бактеріологічне дослідження сечі з чутливістю до антибіотиків [5, 10].

Проблема ентеробіозу безпосередньо пов'язана з дискусійними питаннями антибіотикорезистентності при патології сечостатевої системи, особливо на тлі застосування резервних препаратів під час лікування COVID-19 (мероном, тіенам).

І що далі?

Наслідки відсутності діагностики ентеробіозу — це не тільки нераціональність застосування антибіотиків з подальшим розвитком антибіотикорезистентності, рецидиви інфекційних проявів сечовидільної системи з хронізацією процесу, але й летальні випадки. Їх неможливо уникнути без своєчасної діагностики навіть у європейських країнах з високопрофесійною медициною [33].

При розробці діагностично-терапевтичних заходів корекції і профілактики рецидивів потрібен індивідуальний підхід до пацієнтів, НЕОБХІДНО враховувати поряд з медикаментозним лікуванням наступне:

1. Умови проживання.
2. Кількість членів сім'ї, дітей, утримання домашніх тварин у помешканні або на території будинку.
3. Використання протипаразитарних препаратів з профілактичною або лікувальною метою серед співмешканців і домашніх тварин.
4. Робота або часте перебування в дитячих колективах — школи, дитячі садки, відвідування дитячих кімнат.
5. Оцінка дотримання принципів санітарно-просвітницької роботи щодо можливих шляхів передачі гельмінтів.
6. Використання в режимі харчування продуктів із протипаразитарними властивостями.

Патогенетична терапія ентеробіозу проводиться антигельмінтними препаратами [17, 42]. При лікуванні слід дотримуватися таких правил:

— лікування має бути комплексним і спрямованим не лише на знищення паразитів, але й на ліквідацію наслідків їхньої життєдіяльності для організму (анемія, алергічні прояви тощо);

— антигельмінтний препарат повинен мати ларвіцидну (знищувати личинки), овіцидну (знищувати яйця), верміцидну (знищувати дорослих паразитів) дію;

— контролювати результати лікування (не менше ніж через 14 днів після останнього дня лікування).

Сьогодні є ефективні протигельмінтні препарати для лікування ентеробіозу: альбендазол, мебендазол,

пірантел. Неодмінною умовою успішної дегельмінтизації хворих на ентеробіоз є одночасне лікування всіх членів сім'ї і суворе дотримання гігієнічного режиму для виключення реінвазії. Універсальним ефективним антигельмінтним засобом є альбендазол (Ворміл), який має широкий спектр активності, що особливо важливо не тільки при ентеробіозі, але і при мікстинвазіях. Крім здатності до впливу на дорослих особин, альбендазол (Ворміл) відрізняє висока овіцидна і ларвіцидна активність. Препарат порушує окиснювальні процеси, пригнічує транспорт глюкози в гельмінтів, діє на м'язи кишкових нематод шляхом деполяризації їх нервово-м'язових з'єднань і блокує дію холінестерази. Унаслідок прийому Вормілу не активізується процес виділення збудника в навколишнє середовище, тому пацієнт під час лікування не може бути заразним для оточуючих. Крім цього, Ворміл має терапевтичну дію при зараженнях круглими, плоскими (у тому числі свинячим цип'яком) черв'яками та їх личинками. Альбендазол всмоктується в шлунково-кишковому тракті на 5 %, прийом жирної їжі підвищує всмоктування препарату в 5 разів, що необхідно враховувати при його призначенні.

Висновки

Вивчаючи ентеробіоз в останніх публікаціях, ми знайшли понад 200 робіт, присвячених впливу ентеробіозу на розвиток апендициту, близько 70 робіт про виявлення відповідного паразита в жіночій репродуктивній системі та близько 50 публікацій про виявлення його в сечовидільній системі.

За останні 10 років у різних частинах світу з'являлися роботи про виявлення ентеробіозу в сечовидільній системі в дівчаток до року і підлітків.

При рецидивуючих захворюваннях сечовидільної та статевої системи необхідно рекомендувати обстеження на ентеробіоз.

Оскільки автоматичні лабораторні дослідження не здатні виявити ентеробіоз у сечі, необхідно рекомендувати ручне дослідження сечі в проблемних хворих, акцентувати увагу лікарів-лаборантів на паразитах [13].

Внесок авторів. Усі автори підтвердили, що вони зробили свій внесок у зміст цієї статті й відповідали наступним 3 вимогам: а) значний внесок у концепцію та дизайн, отримання даних або аналіз та інтерпретацію даних; б) підготовка або перегляд статті; в) остаточне затвердження опублікованої статті.

Конфлікт інтересів. Жоден автор не заявляв про будь-які потенційні конфлікти інтересів.

Список літератури

1. Abdolrasouli A., Roushan A., Hart J. *Enterobius vermicularis infection of female genital tract. Sex Transm. Infect.* 2013. 89(1). 37.
2. Abdulsada A. Rahi, Nibras K. Khlaif. *Pinworm infection and urogenital tract infection in girls of Wasit province. Journal of Critical Reviews.* 2020. 7. 2196-2201.
3. Babat S.O., Sirekbasan S., Macin S. et al. *Diagnostics of intestinal parasites by light microscopy among the population of children between*

the ages of 4–12 in eastern Turkey. *Trop. Biomed.* 2018. 35(4). 1087–1091.

4. Bouchaud O. Circumstances for diagnosis and treatment of intestinal parasitosis in France. *La Presse Medicale.* 2013. 42(1). 84–92.

5. Chambliss A.B., Mason H.M., Van T.T. Correlation of chemical urinalysis to microscopic urinalysis and urine culture: implications for reflex urinalysis workflows. *J. Appl. Lab. Med.* 2020. 5(4). 724–731.

6. Chin Tan G., Stalling M., Boue D. et al. That's not supposed to be there: an unusual finding on urinalysis. *Clin. Chem.* 2017. 63(10). 1660–1661.

7. Choudhury S., Kumar B., Pal D.K. Enterobius vermicularis infestation of urinary tract leading to recurrent urinary tract infection. *Trop. Parasitol.* 2017. 7(2). 119–121

8. Cociancic P., Rinaldi L., Zonta M.L., Navone G.T. Formalinethyle acetate concentration, FLOTAC Pellet and anal swab techniques for the diagnosis of intestinal parasites. *Parasitol. Res.* 2018. 117(11). 3567–3573.

9. Cymerman R.M., Kaplan Hoffmann R., Rouhani Schaffer P., Pomeranz M.K. Vulvar infections: beyond sexually transmitted infections. *Int. J. Dermatol.* 2017. 56(4). 361–369.

10. de Toro-Peinado I., Concepción Mediavilla-Gradolph M., Torro-Palop N., Palop-Borrás B. Diagnóstico microbiológico de las infecciones urinarias. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2015. 33 Suppl. 2. 34–9.

11. Dos Santos V.M. Enterobius vermicularis: uncommon clinical presentations. *Arch. Iran Med.* 2019. 22(2). 104–105.

12. Eder T.I.B., B.A. S.W., Lipek T. Extraintestinal Oxyuriasis. *Dtsch Arztebl. Int.* 2018. 115(18). 326.

13. Egli A., Schrenzel J., Greub G. Digital microbiology. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. 26(10). 1324–1331.

14. Ermolenko A., Rumiantseva E., Bartkova A., Voronok V., Poliakova L. Nematodes of humans in the Primorye Territory. *Medical Parasitology.* 2013. 1. 31–4.

15. Intra J., Sarto C., Manuli E. et al. Multiple Parasitic Infestation in a Nine-month-old Patient: A Case Report. *Helminthologia.* 2019. 56(1). 53–56.

16. Gunaratna G.P., Dempsey S., Ho C., Britton P.N. Diagnosis of enterobius vermicularis infestations. *J. Paediatr. Child Health.* 2020. 56(12). 1994.

17. Kang W.H., Jee S.C. Enterobius vermicularis (Pinworm) Infection. *N. Engl. J. Med.* 2019. 381(1). e1.

18. Khalbuss W.E., Michelow P., Benedict C. et al. Cytomorphology of unusual infectious entities in the Pap test. *Cytojournal.* 2012. 9. 15.

19. Khurana U., Majumdar K., Kapoor N. et al. Spectrum of parasitic infections in centrifuged urine sediments from a newly developed tertiary care centre in Central India. *J. Parasit. Dis.* 2018. 42(4). 608–615.

20. Kim D., Cho M., Park M.R. et al. Environmental factors related to enterobiasis in a southeast region of Korea. *Korean Journal of Parasitology.* 2014. 51(1). 139–42.

21. Kolman K.B. Cystitis and Pyelonephritis: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Prim. Care.* 2019. 46(2). 191–202.

22. Kyu Choi S., Kyung Kim E., Hong Y.O. et al. Enterobius vermicularis ova in a vaginal smear Korean J. Pathol. 2010. 44. 341–42.

23. Lau R., Chris R.B., Phuong M.S. et al. Treatment of soil-transmitted helminth infections in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of maternal outcomes. *J. Travel. Med.* 2020. 14. 41–2.

24. Mentessidou A., Theocharides C., Patoulas I., Panteli C. Enterobius Vermicularis-Associated Pelvic Inflammatory Disease in a Child. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2016. 29(2). e25–27.

25. Neghina R., Dumitrascu V., Neghina A. et al. Epidemiology of ascariasis, enterobiasis and giardiasis in a Romanian western county (Timis), 1993–2006. *Acta Tropica.* 125 (1). 98–101.

26. Ng Y., Ng S., Low J. Enterobius vermicularis infestation of the endometrium — a cause of menstrual irregularity and review of literature. *Annals of the Academy of Medicine Singapore.* 2011. 40(11). 514–5.

27. Özdiş K., Karataş N., Zincir H. Low socioeconomic level and enterobius vermicularis: A interventional study to children and their mothers in home. *Zoonoses Public Health.* 2020. 67(8). 882–891.

28. Patel B., Sharma T., Bhatt G.C., Dhingra Bhan B. Enterobius vermicularis: an unusual cause of recurrent urinary tract infestation in a 7-year-old girl: case report and review of the literature. *Trop. Doct.* 2015. 45(2). 132–134.

29. Powell G., Sarmah P., Sethi B., Ganesan R. Enterobius vermicularis infection of the ovary. *BMJ Case Rep.* 2013.

30. Reddy Y.P.S., Senthil Kumaran S., Vanka V. et al. Abdominal pain — a common presentation with unusual diagnosis: a case report. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2020. 10(6). 604–608.

31. Reipen J., Becker C., William M. et al. Peritoneal enterobiasis causing endometriosis-like symptoms. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology.* 2012. 39(3). 379–81.

32. Rizvi G., Rawat V., Pandey H.S., Kumar M. Acute abdomen: An uncommon presentation of a common intestinal nematode. *Trop. Parasitol.* 2015. 5(2). 123–26.

33. Serpytis M., Seinins D. Fatal case of ectopic enterobiasis: Enterobius vermicularis in the kidneys. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology.* 2011. 46(1). 70–2.

34. Sklyarova V.O. Epidemiological features of parasitary invasions in women of reproductive age with disorders of reproductive health. *Wiad. Lek.* 2018. 71 (3 pt 2). 674–677.

35. Sklyarova V.O. Vaginal Microbiocenosis in Women with Infertility and Parasite Invasion. *International STD Research & Reviews.* 2015. 3. 123–130.

36. Sklyarova V., Shatylovich K., Sklyarov P., Filipyuk A. Should ascariasis be considered as a reproductology problem. *Wiad. Lek.* 2021. 74 (9 p. I)

37. Sumanto D., Sayono S., Mudawamah P.L. Enterobius vermicularis larvae in urine sample of female student: The first case report in Indonesia. *J. Microbiol. Exp.* 2021. 9(1). 1–2.

38. Taghipour A., Olfatfar M., Javanmard E. et al. The neglected role of Enterobius vermicularis in appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020. 15(4). e0232143

39. Yang C.A., Liang C., Lin C.L. et al. Impact of Enterobius vermicularis infection and mebendazole treatment on intestinal microbiota and host immune response. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017. 11(9).

40. Yang S., Wang J., Shi D. et al. Polyparasitism of Rhabditis Axiei and Enterobius Vermicularis in a Child from Beijing, China. *Clin. Lab.* 2018. 64(10). 1773–76.

41. Young C., Tataryn I., Kowalewska-Grochowska K.T., Balachandra B. Enterobius vermicularis infection of the fallopian tube in an infertile female. *Pathol. Res. Pract.* 2010. 15(6). 405–7.

42. Wendt S., Trawinski H., Schubert S. et al. The Diagnosis and Treatment of Pinworm Infection. *Dtsch Arztebl. Int.* 2019. 116(13). 213–219.

43. Zouari M., Mhiri R. Enterobius Vermicularis: Uncommon Clinical Presentations. *Arch. Iran Med.* 2019. 22(2). 106.

Отримано/Received 23.04.2023

Рецензовано/Revised 02.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 12.05.2023 ■

V.O. Sklyarova^{1,2}, R.A. Chaikivskiy¹, N.V. Kotsabyn³, O.Yu. Zheleznyakov⁴, I.T. Kishakevych⁵

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Lviv Regional Hospital for War Veterans and Repressed People named after Yu. Lypa, Lviv, Ukraine

³Medical Centre of Human Reproduction "Damia", Ivano-Frankivsk, Ukraine

⁴Kharkiv City Perinatal Center, Kharkiv, Ukraine

⁵Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Enterobiasis as a factor for aggression of inflammatory processes of the urinary and lower reproductive tract in girls and adolescents (literature review and own cases)

Abstract. The objective is to study the epidemiological situation on enterobiasis among girls with urinary system pathology and lesions of the lower parts of the reproductive system by analyzing literature databases (PubMed, Google Scholar, ResearchGate, PLoS, Hindawi) and to consider the results of our own clinical observations. We have processed more than 200 works on the effect of enterobiasis on the development of appendicitis, about 70 works on the detection of this parasite in the female reproductive system, and about 50 publications on enterobiasis in the urinary

system. We presented 4 clinical cases on the presence of enterobiasis in girls and adolescents. We provided photos of pinworms in the urine centrifuge and in the lower parts of the female reproductive system with descriptions of the negative effects of the parasite on the health of girls and adolescents. Enterobiasis can be a primary factor in chronic inflammatory processes of the urinary system and the lower genital tract in girls and adolescents.

Keywords: enterobiasis; urine; vulva; girls; adolescents; inflammation

УДК 616.36-07:575:577.213/216

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.2.2023.1574>

Абатуров О.Є., Бабич В.Л.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Роль мікроРНК у розвитку захворювань печінки Частина 1

Резюме. У науковому огляді показано роль мікроРНК у розвитку захворювань печінки, а саме гострої печінкової недостатності, неалкогольної жирової хвороби печінки. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. Автори наводять значення деяких мікроРНК при розвитку захворювань печінки. Встановлено, що розвиток гострої печінкової недостатності пов'язаний з вірогідним підвищенням концентрації miR-21, miR-122, miR-221 і miR-192 у сироватці крові. Авторами наведені особливості зміни вмісту мікроРНК при гострій печінковій недостатності в дітей. Показано, що лікарсько-індукована гостра печінкова недостатність супроводжується підвищенням концентрації miR-122, miR-1246, miR-4270, miR-4433, miR-4463, miR-4484, miR-4532, pre-miR-4767 і зниженням рівня miR-455-3p, miR-1281 і pre-miR-4274 у сироватці крові. МікроРНК miR-224-5p, miR-320a, miR-449a і miR-877-5p регулюють процес метаболізації ацетамінофену, пригнічуючи ферменти (CYP3A4, HNF1A, HNF4A і NR1I2). Авторами продемонстровано, що трансфекція екзогенних miR-224-5p, miR-320a, miR-449a і miR-877-5p у клітини HepaRG захищає їх від токсичної дії ацетамінофену. Науковці продемонстрували, що в пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом у сироватці крові рівень miR-19a і miR-19b, miR-122, miR-125b, miR-192 і miR-375 підвищений більше ніж у два рази. Підкреслено, що надлишкова експресія miR-122 асоційована з високою активністю аланінамінотрансферази. Отже, асоціація генерації мікроРНК з розвитком захворювань печінки останніми роками стає предметом досліджень науковців усього світу. Розвиток гострої печінкової недостатності пов'язаний з вірогідним підвищенням концентрації miR-21, miR-122, miR-221 і miR-192 у сироватці крові. Високодіагностичним маркером неалкогольної жирової хвороби печінки є високий рівень miR-27b-3p, miR-122-5p, miR-192-5p, miR-1290 у сироватці крові. Отже, мікроРНК відіграють важливу роль у розвитку гострої печінкової недостатності й неалкогольної жирової хвороби печінки і можуть бути використані як діагностичні й прогностичні критерії, що в подальшому, можливо, сприятиме підвищенню ефективності терапії.

Ключові слова: мікроРНК; матурація мікроРНК; захворювання печінки; гостра печінкова недостатність; неалкогольна жирова хвороба печінки; огляд

Вступ

На сучасному етапі проблема захворювань печінки є дуже актуальною в гастроентерології за рахунок значної поширеності й можливості переходу в органічну патологію. До найбільш поширених патологічних станів і захворювань печінки належать: печінкова недостатність, гепатити, алкогольна й неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) [3, 4, 6, 10, 18].

Останніми роками з'являється все більше доказів асоціації посилення або пригнічення генерації мікроРНК з розвитком захворювань печінки [1, 2, 17, 19, 33, 35]. Значення деяких мікроРНК при розвитку захворювань печінки подано в табл. 1.

Гостра печінкова недостатність

Гостра печінкова недостатність є життєзагрозливим станом, який характеризується масивною загибеллю

Таблиця 1. Деякі мікроРНК, які беруть участь у розвитку захворювань печінки [26]

МікроРНК	Модель	Ефекти
Гостре ураження печінки		
MiR-122	Ацетамінофен-індукований хронічний гепатотоксичний стан у мишей	Підвищені рівні мікроРНК у сироватці крові
	Модель ішемічно-реперфузійного ураження печінки в мишей	Підвищені рівні мікроРНК у сироватці крові, рівень miR-122 корелює з активністю АСТ, АЛТ і загибеллю гепатоцитів
MiR-223	Миші з нокаутним геном <i>miR-223</i> ^{-/-}	Протекція гепатоцитів від розвитку апоптозу
	Ацетамінофен-індукований хронічний гепатотоксичний стан у мишей	Підвищений вміст мікроРНК
	Модель ішемічно-реперфузійного ураження печінки в мишей	Підвищений вміст мікроРНК
MiR-150	Миші з нокаутним геном <i>miR-150</i> ^{-/-}	Протекція гепатоцитів
MiR-192-5p	Модель ішемічно-реперфузійного ураження печінки в мишей	Низький рівень мікроРНК у печінці й підвищена концентрація мікроРНК у сироватці крові, що корелює зі ступенем ураження печінки
MiR-1224	Ацетамінофен-індукований хронічний гепатотоксичний стан у мишей	Високий рівень мікроРНК, посилена активність апоптозу
	Хворі з гострою печінковою недостатністю	Високий рівень мікроРНК у сироватці крові й тканині печінки, асоційований з несприятливим прогнозом
Хронічні захворювання печінки		
MiR-155	Миші з нокаутним геном <i>miR-155</i> ^{-/-}	Зниження ризику розвитку алкоголь-індукованих стеатозу, запалення і фіброзу печінки
MiR-29	Модель ураження печінки карбонтетрахлоридом у мишей	Пригнічення експресії miR-29a, miR-29b і miR-29c
	Стимуляція IFN-α і TGF-β1	Пригнічення експресії miR-29
	Ектопічна експресія miR-29b в активованих HSC	miR-29b пригнічує SMAD3 і TGF-β1 і запобігає розвитку фіброзу печінки
MiR-34	Диметилнітрозамін-індукований фіброз печінки в щурів	Посилення експресії miR-34, 3821/5000
MiR-122	Хворі з хронічним гепатитом С	Низький рівень експресії в тканині печінки, що корелює з вираженістю фіброзу
	Миші з нокаутним геном <i>miR-122</i> ^{-/-}	Прояв запалення і портального фіброзу печінки за рахунок активації HSC
	Хворі з НАЖХП	Високий рівень експресії miR-122 асоційований з розвитком фіброзу печінки
Гепатоцелюлярна карцинома		
MiR-122	Хворі з ГЦК	Низький рівень експресії miR-122. Активність експресії miR-122 обернено пропорційна вираженості метастатичного процесу
	Клітинні лінії ГЦК	miR-122 інгібує проліферацію, міграцію клітин і сприяє загибелі гепатоцитів
	Миші з нокаутним геном <i>miR-122</i> ^{-/-}	Делеція гена <i>miR-122</i> асоційована з розвитком стеатогепатиту, фіброзу і раку печінки
MiR-199	Хворі з ГЦК	Низький рівень miR-199a-5p асоційований з несприятливим перебігом і прогнозом захворювання
	Клітинні лінії ГЦК	miR-199a інгібує проліферацію клітин пухлини, індукує апоптоз і зупинку клітинного циклу (через пригнічення MMP-9, FZD7, HIF-1α)

гепатоцитів [9, 27], що супроводжується зниженням вмісту гепатоспецифічних мікроРНК у тканині печінки і збільшенням їх концентрації в сироватці крові [22, 25]. Встановлено, що розвиток гострої печінкової недостатності пов'язаний з вірогідним підвищенням концентрації miR-21, miR-122, miR-221 і miR-192 у сироватці крові [14, 16, 32]. Становить клінічний інтерес те, що значне збільшення концентрації miR-122, miR-21 і miR-221 у сироватці крові спостерігається у хворих з успішним результатом лікування [16]. Автори вважають, що одужання в цієї групи хворих обумовлене мікроРНК-опосередкованим посиленням проліферації гепатоцитів. Активация проліферації гепатоцитів, імовірно, пов'язана з пригніченням експресії антипроліферативних генів, тому що мішенню miR-21 є мРНК PDCD4, miR-122 — мРНК гем-оксигенази-1 (heme oxygenase 1 — HMOX1), miR-221 — мРНК протеїнів p27, p57.

Особливості зміни вмісту мікроРНК при гострій печінковій недостатності в дітей подані в табл. 2.

Гостра печінкова недостатність, що індукована лікарськими засобами, супроводжується значною зміною спектра мікроРНК. M.W. Russo та співавтори [24] провели аналіз рівня експресії генів і за допомогою технології мікрочипів з використанням панелі з 1733 мікроРНК і 1658 пре-мікроРНК отримали результат, що лікарсько-індукована гостра печінкова недостатність супроводжується підвищенням концентрації miR-122, miR-1246, miR-4270, miR-4433, miR-4463, miR-4484, miR-4532, pre-miR-4767 і зниженням концентрації miR-455-3p, miR-1281 і pre-miR-4274 у сироватці крові. Автори вважають, що поєднання низького рівня альбуміну (нижче за 2,8 г/л) і концентрації miR-122 (нижче за 7,89 відносної флуоресцентної одиниці) зі 100% чутливістю і 57% специфічністю свідчить про високий ризик летального кінця за лікарсько-індукованої гострої печінкової недостатності. Можливо, спектр циркулюючих мікроРНК, зміна концентрації яких обумовлена лікарсько-індукованою гострою печінковою недостатністю, залежить від спектра дії препаратів. Так, згідно з даними Dianke Yu і співавторів [34], печінкова недостатність, що індукована передозуванням ацетамінофену, викликає зміну вмісту в сироватці крові 47 мікроРНК. Необхідно відзначити, що в дітей з передозуванням ацетамінофену особливо значно під-

вищуються рівні miR-320a і miR-877-5p. МікроРНК miR-224-5p, miR-320a, miR-449a і miR-877-5p регулюють процес метаболізації ацетамінофену, пригнічуючи ферменти (CYP3A4, HNF1A, HNF4A і NR1I2). Велика частка ацетамінофену метаболізується в печінці за допомогою UDP-глюкуронілтрансферази і сульфотрансферази. Однак деяка частина ацетамінофену під впливом ферментів цитохрому P450 (CYP2E1, CYP3A4) перетворюється на високотоксичний N-ацетил-п-бензохінонімін (NAPQI), що детоксифікується за рахунок кон'югації з глутатіоном. Надлишковий вміст NAPQI, що перевищує детоксифікуючі можливості системи глутатіону, є основним фактором, що визначає гепатотоксичність ацетамінофену. Отже, підвищення активності генерації вищенаведених мікроРНК призводить до пригнічення ферментів цитохрому P450 і, як наслідок, до зниження утворення NAPQI. Авторами продемонстровано, що трансфекція екзогенних miR-224-5p, miR-320a, miR-449a і miR-877-5p у клітини НераRG захищає їх від токсичної дії ацетамінофену.

Неалкогольна жирова хвороба печінки

Неалкогольна жирова хвороба печінки є метаболічним захворюванням, в основі якого лежить акумуляція тригліцеридів у гепатоцитах [5, 7, 28]. Накопичення ліпідів у тканині печінки призводить до розвитку запалення, фіброзу печінки й інсулінорезистентності. У регуляції активності всіх перерахованих патофізіологічних процесів беруть участь численні мікроРНК [8, 11, 14, 20, 21, 29, 30, 33]. Конкретна роль мікроРНК у різних ланках патогенезу НАЖХП подана в табл. 3 і на рис. 1.

С.І. Pirola та співавтори [23] продемонстрували, що в пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом у сироватці крові підвищений рівень miR-19a і miR-19b, miR-122, miR-125b, miR-192 і miR-375 більше ніж в два рази. У хворих із НАЖХП і неалкогольним стеатогепатитом спостерігається особливо високий рівень miR-122 — в 3,1 і 7,2 рази відповідно вище, ніж у здорових людей. Необхідно підкреслити, що надлишкова експресія miR-122 асоційована з високою активністю аланінамінотрансферази.

Зміни вмісту мікроРНК при НАЖХП у дітей подані в табл. 4.

Таблиця 2. Зміни вмісту мікроРНК при гострій печінковій недостатності в дітей [12]

Зміна вмісту в сироватці крові	
Підвищення	Зниження
let-7i	miR-23a
miR-20a	miR-152
miR-27a	miR-183
miR-126	miR-200b
miR-130a	miR-503
miR-149	miR-654
miR-150	miR-663
miR-330	
miR-494	
miR-520e	
miR-1224	

Youwen Tan і співавтори [31] вважають, що високий рівень miR-27b-3p, miR-122-5p, miR-192-5p, miR-1290 у сироватці крові є високодіагностичним маркером НАЖХП.

Висновки

Отже, асоціація генерації мікроРНК з розвитком захворювань печінки останніми роками стає предметом досліджень науковців усього світу. Розвиток гострої печінкової недостатності пов'язаний з вірогідним підвищенням концентрації miR-21, miR-122,

miR-221 і miR-192 у сироватці крові. Лікарсько-індукована гостра печінкова недостатність супроводжується підвищенням концентрації miR-122, miR-1246, miR-4270, miR-4433, miR-4463, miR-4484, miR-4532, pre-miR-4767 і зниженням рівня miR-455-3p, miR-1281 і pre-miR-4274 у сироватці крові. Високодіагностичним маркером неалкогольної жирової хвороби печінки є високий рівень miR-27b-3p, miR-122-5p, miR-192-5p, miR-1290 у сироватці крові.

Отже, мікроРНК відіграють важливу роль у розвитку гострої печінкової недостатності та неалкогольної

Таблиця 3. Участь мікроРНК у розвитку НАЖХП [13]

МікроРНК	Ланка патогенезу
miR-16, miR-21, miR-34a, miR-122	Ліпідний обмін
miR-155	Запалення
miR-182	Фіброгенез
miR-192	Прогресування захворювання
miR-122	Канцерогенез
miR-1290, miR-27b-3p і miR-192-5p	Різні ланки патогенезу

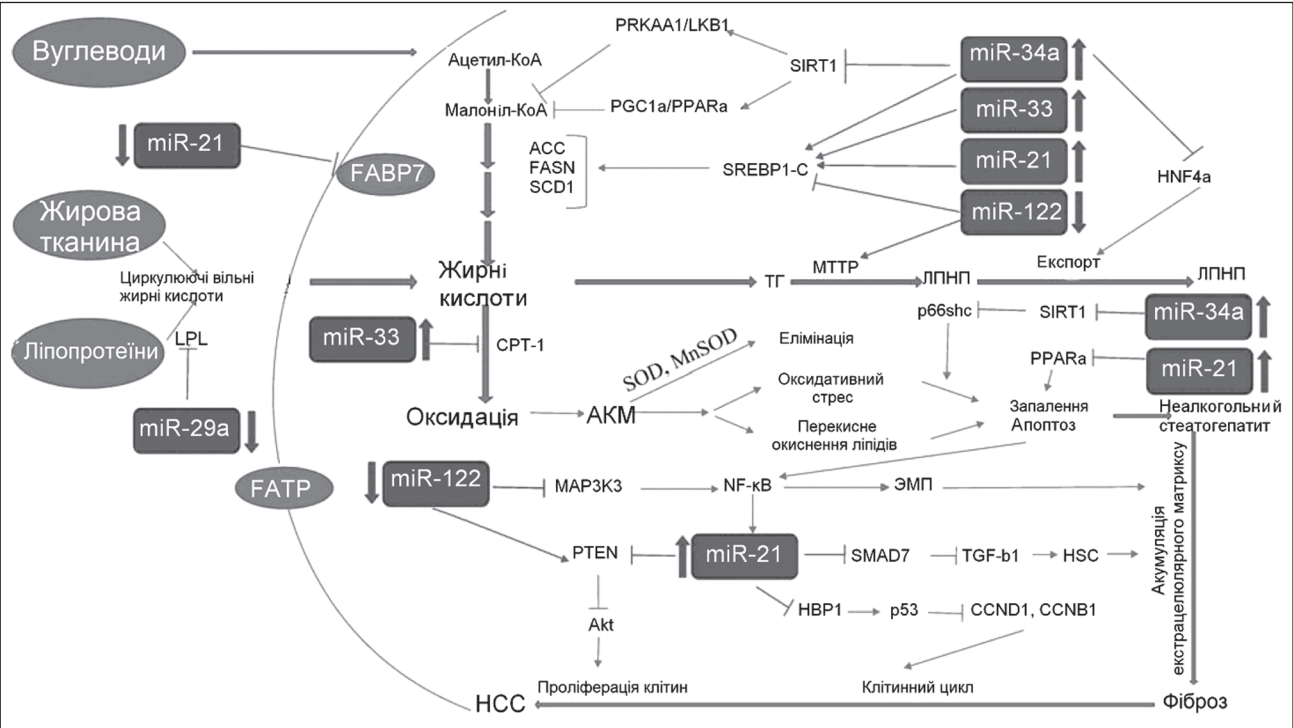


Рисунок 1. Участь мікроРНК у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки [15]

Таблиця 4. Зміни вмісту мікроРНК при НАЖХП у дітей [12]

Зміна вмісту мікроРНК у сироватці крові	
Підвищення	Зниження
miR-146a miR-146b miR-152 miR-200a miR-200b miR-200c	—

жирової хвороби печінки і можуть бути використані як діагностичні й прогностичні критерії, що в подальшому, можливо, сприятиме підвищенню ефективності терапії.

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

Список літератури

1. Абатуров О.Є., Бабич В.Л. Роль мікроРНК при захворюваннях біліарної системи. *Здоров'я дитини*. 2017. 7(12). 155-161. DOI: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116191.
2. Абатуров О.Є., Бабич В.Л. Світ мікроРНК гепатобіліарної системи. *Здоров'я дитини*. 2021. 1(16). 122-131. DOI: 10.22141/2224-0551.16.1.2021.226462.
3. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Михеева П.С., Сучкова Е.В. Механізми порушень моторно-евакуаторної функції жовчного пузыря и их значение в развитии холелитиаза. *Архивъ внутренней медицины*. 2018. 1. 53-58.
4. Волосовец О.П., Зубаренко О.В., Кривопустов С.П. та ін. *Педіатрія (гастроентерологія та патологія раннього віку): навч. посібник*. Одеса: Друкарський дім, Друк Південь; 2017. 264 с.
5. Корочанская Н.В., Нелипа Л.О. Неалкогольная жировая болезнь печени. *Научный вестник здравоохранения Кубани*. 2018. № 1(55). С. 8-18.
6. Пархоменко Л.К., Страшок Л.А., Ісакова М.Ю., Єщенко А.В., Хоменко М.А., Павлова О.С., Кварацхелія Т.М. Удосконалення діагностики й лікування гепатобіліарної патології в підлітків з ожирінням. *Здоров'я дитини*. 2018. 14 (Додаток 1. Дитяча гастроентерологія та нутриціологія). doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.13.0.2018.131180>.
7. Свистунов А., Осадчук М.А., Балашов Д., Осадчук М.М. Неалкогольная жировая болезнь печени: принципы диагностики и лечения. *Врач*. 2017. № 7. С. 13-18.
8. Степанов Ю.М., Абатуров О.Є., Завгородня Н.Ю., Скирда І.Ю. Неалкогольна жирова хвороба печінки в дітей: сучасний погляд на можливості діагностики та лікування (1 частина). *Гастроентерологія*. 2015. 2. 99-107.
9. Тетова В.Б., Беляева Н.М. Обзорная статья: острая печеночная недостаточность. *Терапевт*. 2015. № 5-6. С. 27-40.
10. Шадрін О.Г., Чернега Н.Ф. Мікробіота та захворювання гепатобіліарної системи: нові можливості в лікуванні дітей раннього віку. *Здоров'я дитини*. 2015. 65(5). 23-29.
11. Akbulut U.E. Plasma MicroRNA (miRNA)s as Novel Markers of Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Biomarkers in Nutrition*. 2022. 517-534. doi: 10.1007/978-3-031-07389-2_30.
12. Calvopina D.A., Coleman M.A., Lewindon P.J., Ramm G.A. Function and Regulation of MicroRNAs and Their Potential as Biomarkers in Paediatric Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2016 Oct 27. 17(11). pii: E1795. doi: 10.3390/ijms17111795.
13. Del Campo J.A., Gallego-Durán R., Gallego P., Grande L. Genetic and Epigenetic Regulation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Int. J. Mol. Sci.* 2018 Mar 19. 19(3). pii: E911. doi: 10.3390/ijms19030911.
14. Hegazy M.A., Abd ALgwad I., Abuel Fadl S., Sayed Hassan M., Ahmed Rashed L., Hussein M.A. Serum Micro-RNA-122 Level as a Simple Noninvasive Marker of MAFLD Severity. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2021 May 19. 14. 2247-2254. doi: 10.2147/DMSO.S291595. PMID: 34040409; PMCID: PMC8142686.
15. He Z., Hu C., Jia W. miRNAs in non-alcoholic fatty liver disease. *Front. Med.* 2016 Dec. 10(4). 389-396. doi: 10.1007/s11684-016-0468-5.
16. John K., Hadem J., Krech T. et al. MicroRNAs play a role in spontaneous recovery from acute liver failure. *Hepatology*. 2014 Oct. 60(4). 1346-55. doi: 10.1002/hep.27250.
17. Kerr T.A., Korenblat K.M., Davidson N.M. MicroRNAs and liver disease. *Transl. Res.* 2011. 157. 241-52. doi: 10.1016/j.trsl.2011.01.008.
18. Kul K., Serin E., Yakar T. et al. Autonomic neuropathy and gallbladder motility in patients with liver cirrhosis. *Turk. J. Gastroenterol.* 2015 May. 26(3). 254-8. doi: 10.5152/tjg.2015.4469.
19. Lekka E., Hall J. Non-coding RNAs in Disease. *FEBS Lett.* 2018 Jul 4. doi: 10.1002/1873-3468.13182.
20. Liu H., Lei C., He Q. et al. Nuclear functions of mammalian MicroRNAs in gene regulation, immunity and cancer. *Mol. Cancer*. 2018 Feb 22. 17(1). 64. doi: 10.1186/s12943-018-0765-5.
21. Liu J., Xiao Y., Wu X.K., Jiang L.C., Yang S.R., Ding Z.M. et al. A circulating microRNA signature as noninvasive diagnostic and prognostic biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis. *BMC Genomics*. 2018. 19. 188. doi: 10.1186/s12864-018-4575-3.
22. Loosen S.H., Schueller F., Trautwein C. et al. Role of circulating microRNAs in liver diseases. *World J. Hepatol.* 2017 Apr 28. 9(12). 586-594. doi: 10.4254/wjh.v9.i12.586.
23. Pirola C.J., Fernández Gianotti T., Castaño G.O. et al. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: from serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis. *Gut*. 2015 May. 64(5). 800-12. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306996.
24. Russo M.W., Steuerwald N., Norton H.J. et al. Profiles of miRNAs in serum in severe acute drug induced liver injury and their prognostic significance. *Liver Int.* 2017 May. 37(5). 757-764. doi: 10.1111/liv.13312.
25. Sakamoto T., Morishita A., Nomura T., Tani J., Miyoshi H. et al. Identification of microRNA profiles associated with refractory primary biliary cirrhosis. *Mol. Med. Rep.* 2016 Oct. 14(4). 3350-6. doi: 10.3892/mmr.2016.5606.
26. Schueller F., Roy S., Vucur M. et al. The Role of miRNAs in the Pathophysiology of Liver Diseases and Toxicity. *Int. J. Mol. Sci.* 2018 Jan 16. 19(1). pii: E261. doi: 10.3390/ijms19010261.
27. Shah N.J., John S. Liver Failure, Acute on Chronic. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
28. Snyder H.S., Sakaan S.A., March K.L. et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Anti-diabetic Pharmacologic Therapies. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2018 Jun 28. 6(2). 168-174. doi: 10.14218/JCTH.2017.00050.
29. Su Q., Kumar V., Sud N., Mahato R.I. MicroRNAs in the pathogenesis and treatment of progressive liver injury in NAFLD and liver fibrosis. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2018 Apr. 129. 54-63. doi: 10.1016/j.addr.2018.01.009.
30. Szabo G., Csak T. Role of MicroRNAs in NAFLD/NASH. *Dig. Dis. Sci.* 2016 May. 61(5). 1314-24. doi: 10.1007/s10620-015-4002-4.
31. Tan Y., Ge G., Pan T. et al. A pilot study of serum microRNAs panel as potential biomarkers for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2014 Aug 20. 9(8). e105192. doi: 10.1371/journal.pone.0105192.
32. Wang K., Zhang S., Marzolf B. et al. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009 Mar 17. 106(11). 4402-7. doi: 10.1073/pnas.0813371106.
33. Yamaura Yu., Naoyuki T., Shingo T., Shinsaku T. et al. Serum microRNA profiles in patients with chronic hepatitis B, chronic hepatitis C,

primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis, nonalcoholic steatohepatitis, or drug-induced liver injury. *Clinical Biochemistry*. 2017. 18(50). 1034-39. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.08.010.

34. Yu D., Wu L., Gill P. et al. Multiple microRNAs function as self-protective modules in acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans. *Arch. Toxicol.* 2018 Feb. 92(2). 845-858. doi: 10.1007/s00204-017-2090-y.

35. Zhang T., Yang Z., Kusumanchi P., Han S., Liangpunsakul S. Critical Role of microRNA-21 in the Pathogenesis of Liver Diseases. *Front. Med.* 2020. 7. 7. doi: 10.3389/fmed.2020.00007.

Отримано/Received 06.02.2023

Рецензовано/Revised 11.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 15.02.2023 ■

Information about authors

Volosovets O., MD, PhD, Professor, Head of Pediatrics department 2, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: volosovet@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>
Kryvopustov S., MD, PhD, Professor at Pediatrics department 2, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergii.kryvopustov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>
Mozyrska O., Associate Professor at Pediatrics department 2, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: elenmoz85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

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

A.E. Abatur, V.L. Babych

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

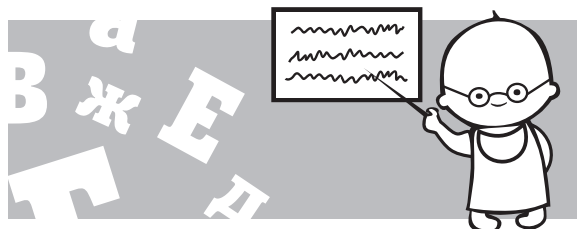
The role of microRNA in the development of liver diseases

Part 1

Abstract. The scientific review shows the role of miRNA in the development of liver diseases, namely: acute liver failure, non-alcoholic fatty liver disease. To write the article, information was searched using the databases Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. The authors indicate the importance of some miRNAs in the development of liver diseases. It was established that the development of acute liver failure is associated with a significant increase in the concentration of miR-21, miR-122, miR-221 and miR-192 in blood serum. The authors present the features of changes in miRNA content in acute liver failure in children. It is stated that drug-induced acute liver failure is accompanied by an increase in the concentration level of miR-122, miR-1246, miR-4270, miR-4433, miR-4463, miR-4484, miR-4532, pre-miR-4767 and a decrease in the concentration level of miR-455-3p, miR-1281 and pre-miR-4274 in serum. MicroRNAs miR-224-5p, miR-320a, miR-449a and miR-877-5p regulate the process of metabolizing acetaminophen by inhibiting enzymes (CYP3A4, HNF1A, HNF4A and NR1H2). The authors demonstrated that transfection of exogenous miR-224-5p, miR-320a,

miR-449a and miR-877-5p into HepaRG cells protects them from the toxic effect of acetaminophen. The scientists demonstrated that patients with non-alcoholic steatohepatitis had more than two-fold increased concentrations of miR-19a and miR-19b, miR-122, miR-125b, miR-192 and miR-375 in their blood serum. It is emphasized that overexpression of miR-122 is associated with high activity of alanine aminotransferase. Thus, the association of micro-RNA generation with the development of liver diseases has become the goal of research by scientists around the world in recent years. The development of acute liver failure is associated with a significant increase in the concentration of miR-21, miR-122, miR-221 and miR-192 in blood serum. A high level of miR-27b-3p, miR-122-5p, miR-192-5p, miR-1290 in blood serum is a highly diagnostic marker of non-alcoholic fatty liver disease. Therefore, microRNAs play an important role in the development of acute liver failure and non-alcoholic fatty liver disease and can be used as diagnostic and prognostic criteria, which, in the future, may contribute to increasing the effectiveness of therapy.

Keywords: microRNA; miRNA; miR; liver disease; acute liver failure; non-alcoholic fatty liver disease; review



УДК 616.155.32-053.31-07(477)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.2.2023.1575>Боярчук О.Р.¹, Ярема Н.М.¹, Макух Г.В.^{2,3}¹Тернопільський національний медичний університет ім. І. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна²Науковий медико-генетичний центр LeoGEN, м. Львів, Україна³Регіональний центр неонатального скринінгу КНП «Львівський обласний клінічний перинатальний центр», м. Львів, Україна

Скринінг новонароджених на тяжкі імунodefіцити: уроки пілотного проєкту і перспективи

Резюме. Розширення програми неонатального скринінгу в Україні із жовтня 2022 року стало вагомим подією розвитку вітчизняної медицини. Україна, незважаючи на тяжкі виклики війни і тягар пандемії COVID-19, змогла вийти на рівень провідних країн Європи, у яких скринінг новонароджених охоплює понад 20 нозологій. Тяжкі комбіновані імунodefіцити (ТКІД) увійшли до списку захворювань, що включені до програми розширеного масового скринінгу новонароджених. У даній статті автори концентрують увагу на викликах, з якими вони стикнулися при виконанні першого пілотного проєкту в Україні з неонатального скринінгу тяжких комбінованих імунodefіцитів за допомогою визначення TREC і KREC. Методика дозволяє визначати не лише ТКІД, але й інші стани, які перебігають з Т- і/або В-лімфопенією, що можна вважати як перевагою, так і недоліком методу, адже він потребує встановлення необхідного рівня референтного значення (cutoff). При скринінгу на імунodefіцитні стани критично важливою є терміновість дослідження. Тому організаційні питання і злагожене функціонування всієї скринінгової програми мають велике значення. Проведений аналіз з урахуванням власного досвіду і даних літератури окреслив питання, які потребують вирішення при подальшому впровадженні скринінгу ТКІД. Удосконалення алгоритму скринінгу (з проведенням уточнюючих обстежень при заборі другого зразка чи генетичного обстеження панелі ТКІД уже з першого зразка); визначення шляху пацієнта з позитивним результатом TREC; вирішення питання визначення субпопуляції лімфоцитів методом проточної цитометрії на рівні обласних центрів; питання БЦЖ-вакцинації і запобігання цитомегаловірусній інфекції; проведення тренінгів з лікарями, залученими до програми скринінгу; поширення інформації серед медичної спільноти і загалом серед населення дозволить покращити програму скринінгу новонароджених на ТКІД, скоротити шлях пацієнта до діагнозу, що в кінцевому підсумку може мати позитивний вплив на якість і тривалість життя пацієнтів з тяжкими Т- і/або В-лімфопеніями.

Ключові слова: тяжкі комбіновані імунodefіцити; неонатальний скринінг; TREC; KREC; уроджені помилки імунітету

Розширення програми неонатального скринінгу в Україні із жовтня 2022 року стало вагомим подією у розвитку вітчизняної медицини. Україна, незважаючи на тяжкі виклики війни і тягар пандемії COVID-19, змогла вийти на рівень провідних країн Європи, у яких скринінг новонароджених охоплює понад 20 нозологій [1]. Упровадження неонатального скринінгу в

Україні розпочалося з середини 90-х років із двох захворювань: фенілкетонурії і вродженого гіпотиреозу, масове впровадження розпочалося вже на початку 2000-х років [2]. У 2013 році до скринінгової програми було додано ще два захворювання — адреногенітальний синдром і муковісцидоз. Заміна низькопродуктивного імунofлюорометричного методу, який

використовувався раніше, на високопродуктивний метод тандемної мас-спектрометрії дозволить визначати концентрації декількох десятків речовин в одній пробі крові та розширити спектр скринінгу спадкових хвороб обміну речовин без збільшення кількості плям крові [2]. Для скринінгу тяжких комбінованих імунodefіцитів (ТКІД) і спінальної аміотрофії використовується молекулярно-генетичний метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі. Скринінг ТКІД ґрунтується на кількісному визначенні висічних кілець Т-клітинних рецепторів TREC (T-cell receptor excision circle), які є побічним продуктом Т-клітинної диференціації в тимусі й визначають Т-лімфопенію, і висічних каппа-делетингових рекомбінаційних кілець KREC (каппа-deleting recombination excision circle), які утворюються в процесі дозрівання В-клітин у кістковому мозку і визначають В-клітинну лімфопенію [3–7]. Отже, результати скринінгу виділяють новонароджених з критично низьким рівнем Т- і/або В-клітин. Тому на сьогодні вказується, що скринінг на ТКІД правильніше називати скринінгом на тяжкі Т- і/або В-лімфопенії.

З урахуванням викликів часу, передового досвіду країн світу нами у 2019 році було ініційовано пілотний проєкт «Пілотне дослідження з неонатального скринінгу первинних імунodefіцитів методом TRECs і KRECs визначення Т- і В-лімфопеній», який отримав підтримку Міністерства охорони здоров'я України і був розпочатий у 2020 році [8]. Метою нашого проєкту була апробація методики визначення TREC/KREC в Україні, визначення їх референтних значень для діагностики ТКІД та інших імунodefіцитів, які перебігають з Т- і В-лімфопенією, раннє виявлення ТКІД, що дасть можливість запобігти розвитку тяжких інфекцій і ускладнень у даної групи хворих, вчасно проводити радикальне лікування, поліпшити виживання і якість життя дітей.

До проєкту були залучені всі пологові будинки Тернопільської області та м. Тернопіль. Окрім того, вибірково проводився скринінг дітей з відділень інтенсивної терапії новонароджених Івано-Франківської і Львівської областей. Забір додаткових сухих плям крові проводився протягом майже 2 років (з травня 2020 до січня 2022 року).

Визначення рівнів TREC/KREC проводилось у Науковому медико-генетичному центрі LeoGENE, м. Львів, за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (RT-PCR) з подальшим аналізом кривих плавлення. Методика була адаптована в Науковому медико-генетичному центрі LeoGENE, був розроблений власний підхід до тестування [9].

Результати пілотного проєкту було висвітлено в низці публікацій [10–12].

Метою нашої роботи є аналіз викликів, з якими ми стикнулися, і уроків, які здобули при виконанні проєкту, що може допомогти при подальшому впровадженні програми популяційного скринінгу в Україні. Переваги і виклики скринінгу ТКІД, що ґрунтуються на аналізі даних літератури і власному досвіді, відображено в табл. 1.

Як було зазначено вище, одним з основних завдань пілотних проєктів є **визначення референтних значень** [13–15]. Відмінністю скринінгу на ТКІД від скринінгу на інші захворювання є те, що значення TREC/KREC дозволяє визначати не лише ТКІД, але й інші імунodefіцити, які перебігають з Т- і/або В-лімфопенією [5, 16]. Тому на початку повинна бути визначена чітка мета скринінгу — чи лише визначення ТКІД, чи також інших імунodefіцитів, адже від цього буде залежати референтне значення (cutoff). Це можна вважати як перевагою даного методу, так і недоліком. Враховуючи значну поширеність таких захворювань, як синдром Ніймеген, атаксія-телеангіектазія в нашій популяції [17–19], ми вважали за доцільне проведення пілотного дослідження з ширшими референтними значеннями для можливості виявлення даної патології, тим більше що дослідження рівня TREC/KREC у контрольній групі пацієнтів з атаксією-телеангіектазією і синдромом Ніймеген показало чутливість методики [9, 11].

Проте збільшення граничного значення для виявлення інших імунodefіцитів у популяційному скринінгу вимагає додаткових економічних витрат [20], підвищує занепокоєння батьків при хибнопозитивних результатах [12, 13].

Окрім того, рівень cutoff залежить і від обраної методики [10]. Можливий аналіз з початковим виділенням ДНК і подальшою ПЛР у реальному часі (TREC/KREC/ACTB-аналіз), а також використання комерційних наборів, таких як набір EnLite™ TREC для новонароджених від PerkinElmer (США) і набір для скринінгу новонароджених SCREEN ID ImmunoIVD (Швеція). Тест EnLite Neonatal TREC призначений для напівкількісного мультиплексного визначення TREC і β -актину. SCREEN-ID ImmunoIVD дозволяє кількісно визначати TREC і/або KREC, β -актин як маркер контролю якості за допомогою кількісної мультиплексної ПЛР у реальному часі в сухій плямі крові діаметром 3,2 мм. Набір містить усі необхідні реагенти, попередньо упаковані в набір планшетів для елюювання і ПЛР. Ця методика дозволяє визначати або тільки TREC, або TREC і KREC одночасно [13]. Наприклад, за рекомендацією виробника порогове значення TREC при використанні наборів PerkinElmer становить 30 копій/мкл, при використанні SCREEN-ID порогове значення TREC становить 6 копій/мкл, а для KREC — 4 копій/мкл. Використання комерційних наборів для визначення TREC і KREC має перевагу щодо уніфікованості, але в той же час економічно є більш затратним. Незважаючи на визначену кількість копій для граничного значення, обидва виробники все ж рекомендують проведення пілотного дослідження з великою кількістю зразків для встановлення бажаного порогового значення [13]. Тобто кожна методика потребує пілотного дослідження для апробації методу й визначення референтного значення.

Питання вибору визначення TREC або TREC/KREC також потребує виваженого рішення перед впровадженням популяційного скринінгу. На сьогодні найперспективнішим підходом у Європі є вико-

ристання триплексного аналізу TREC/KREC/ACTB для скринінгу новонароджених для виявлення тяжких Т- і В-клітинних лімфопеній. Цей метод включено до національних програм багатьох європейських країн, а в деяких з них уже запущено пілотні проекти [16, 21, 22]. Проте в більшості країн, у тому числі в усіх штатах США, Канаді, Ізраїлі, Тайвані, Саудівській Аравії, впроваджено лише аналіз TREC для скринінгу ТКІД [23–26], тому що він вважається більш чутливим, дозволяє виявляти майже всі ТКІД, є економічно вигіднішим, відповідає всім вимогам скринінгу [27].

Наше дослідження також показало вищу ефективність і чутливість визначення TREC [10], тому в умовах обмежених ресурсів, пов'язаних з війною і COVID-19, можна використовувати для скринінгу лише TREC-аналіз.

Незважаючи на низку переваг одночасного використання аналізу TREC/KREC порівняно з використанням лише TREC, зокрема для виявлення вроджених дефектів В-клітин, а також пізнього розвитку дефіциту аденозиндезамінази [28], на сьогодні немає єдиної думки щодо використання аналізу KREC у скринінгу новонароджених і відповідності діагнозу первинного імунodefіциту, пов'язаного лише з В-лімфопенією, загальним принципам скринінгу новонароджених [27]. Відзначено, що В-лімфоцити також більше чутливі до лікарсько-індукованого апоптозу, ніж Т-лімфоцити, і відсоток хибнопозитивних результатів може бути високим [29]. Шведське дослідження не виявило жодного пацієнта з первинним імунodefіцитом виключно на основі низьких рівнів KREC протягом трирічного періоду скринінгу, однак дослідники все ж припускають, що потрійний аналіз є найбільш придатним для новонароджених із ТКІД [29].

Із 17 жовтня 2022 року новонародженим із 12 регіонів України, у тому числі Львівської, Тернопільської, Івано-Франківської, Хмельницької, Закарпатської, Чернівецької, Волинської областей, у межах неонатального скринінгу проводиться вимірювання рівнів

TREC і KREC у сухих плямах крові. Дослідження виконується з використанням тест-системи виробництва Biocore Technologies LTD, Україна. Ця тест-система дозволяє одночасно ампліфікувати ділянки TREC, KREC, SMN1 і RNase P людини як внутрішній контроль. На первинному етапі значення cutoff встановлено як пороговий цикл проходження реакції (Ct) і в нормі є в межах між 16-м і 36-м циклом. Кількісний обрахунок TREC, KREC вимагає введення в реакцію додаткових стандартів, що є подальшою перспективою. Досвід і кількісні результати «Пілотного дослідження з неонатального скринінгу первинних імунodefіцитів методом TRECs і KRECs визначення Т- і В-лімфопеній» є основою для встановлення референтних значень. Від початку роботи регіонального центру неонатального скринінгу КНП «Львівський обласний клінічний перинатальний центр» протестовано понад 13 000 новонароджених, чотирьох з яких було викликано для здачі другої плями крові. У двох дітей встановлено нормальні значення TREC, KREC при повторі, ще у двох випадках повторні зразки на момент публікації не отримано. При скринінгу на імунodefіцитні стани критично важливою є терміновість дослідження. Тому організаційні питання і злагоджене функціонування всієї скринінгової програми мають велике значення.

Ще одним викликом, з яким ми стикнулися під час проведення пілотного проекту, була **підвищена тривожність батьків** при повідомленні про позитивний результат першої плями. Дане питання є досить актуальним і піднімається багатьма дослідниками [30, 31]. Для зниження тривожності батьків і рівня батьківського стресу використовують різні стратегії [30], які направлені перш за все на зменшення необхідності повторного забору крові й виклику мами з дитиною для обстеження. Зокрема, окремі скринінгові програми встановлюють різні граничні рівні для доношених і недоношених дітей, оскільки в глибоко недоношених дітей можуть бути нижчі показники TREC/KREC [31]. Окрім того, проведення повторних тестів з першої плями крові дозволяє також зменши-

Таблиця 1. Переваги та виклики скринінгу ТКІД

Переваги	Виклики
Раннє виявлення ТКІД	Пропущені випадки (нездатність аналізу TREC виявити ТКІД з дисфункцією Т-лімфоцитів без зменшення кількості Т-клітин)
Рання ізоляція дітей з підозрою на ТКІД для уникнення інфекцій	Труднощі запобігання ЦМВ-інфекції
	БЦЖ-вакцинація Перенесення вакцинації до отримання результатів скринінгу (збільшення ризику туберкульозного менінгіту)
Вторинні знахідки: визначення інших захворювань з Т- і В-лімфопенією	Додаткові економічні витрати, підвищене занепокоєння батьків хибнопозитивними результатами, необхідність визначення чітких порогових значень для діагностики ТКІД та інших захворювань
Виявлення нових мутацій	Можливі варіанти невизначеного значення (VUS), не пов'язані із захворюваннями

ти кількість хибнопозитивних результатів, в окремих дослідженнях використовували навіть три повторних тести й брали до уваги два з трьох результатів [31]. У деяких країнах у командах фахівців генетичних центрів, які забезпечують скринінг новонароджених, є психологи, які працюють з батьками й лікарями для повідомлення позитивних результатів. Дуже важливою є інформація, яка повинна надаватися батькам при заборі першої плями крові. Обов'язково слід повідомити батькам уже в пологовому стаціонарі, що для завершення скринінгу може знадобитися додаткова пляма крові. Також і повідомлення від медичного працівника повинно мати таке ж формулювання: «Для завершення скринінгу необхідна додаткова пляма крові». Слід уникати слів «поганий аналіз», «щось незрозуміло» тощо. Загалом ми вважаємо, що необхідно провести тренінги з лікарями-імунологами, лікарями-генетиками, які працюють безпосередньо з батьками, щодо виклику для взяття повторного зразка чи виклику пацієнта для проведення клінічного й імунологічного обстеження для покращення комунікативних навичок і зменшення тривожності батьків. У регіональному центрі неонатального скринінгу КНП «Львівський обласний клінічний перинатальний центр» розроблена і надається інформаційна памятка для батьків із висвітленням відповідей на основні запитання, що стосуються процедури скринінгу.

Розробники скринінгу ТКІД завжди акцентують увагу на тому, що скринінг — це не лише обстеження з визначенням TREC або TREC/KREC, але й **програма, що забезпечує виявлення, лікування, спостереження та адекватний супровід дітей із ТКІД** [3, 6]. Тобто при позитивному результаті (гранично низькому рівні TREC або KREC) наступним етапом має бути виклик пацієнта, його ізоляція для запобігання інфекціям, проведення клінічного й імунологічного обстеження. Тому є **необхідність розробки чіткого алгоритму**: хто викликає пацієнта, коли і куди його ізолюють, де проводяться імунологічні обстеження. Серед останніх першочерговим є визначення субпопуляції лімфоцитів методом проточної флоуцитометрії, який може підтвердити Т- і/або В-лімфопенію, визначити фенотип імунодефіциту. На жаль, на сьогодні далеко не всі обласні дитячі лікарні забезпечені проточними цитометрами. Зосередження дослідження на рівні регіонального чи експертного центру може тимчасово вирішити проблему, проте в подальшому потребує комплексного рішення з огляду на розвиток дитячої імунології та зростання кількості вроджених помилок імунітету. Забезпечення обласних дитячих закладів можливістю визначення субпопуляцій лімфоцитів дозволить загалом покращити діагностику імунодефіцитів в Україні.

Ізоляція дітей з підозрою на ТКІД дозволяє уникнути низки інфекцій, проте до сьогодні залишаються труднощі щодо **запобігання цитомегаловірусній інфекції (ЦМВ)** [32]. Навіть запобіжні заходи, такі як ізоляція, не можуть запобігти впливу ЦМВ-через грудне молоко, якщо мати мала попередню інфекцію [32], що вимагає подальшого вдосконалення заходів профі-

лактики ЦМВ. У Швейцарії були розроблені рекомендації, які включають обстеження матерів на ЦМВ та визначають особливості грудного вигодовування при відхиленні результатів TREC [33]. Деякі скринінгові програми включають проведення ПЛР сечі на ЦМВ [34], інші — визначення ЦМВ статусу матері [35] поряд з визначенням субпопуляції лімфоцитів при позитивному результаті TREC. Нові виклики пов'язані також з SARS-CoV-2-інфекцією. Виявлений нами пацієнт із ТКІД помер від ускладнень, викликаних COVID-19. На жаль, на час встановлення діагнозу дитина була вже інфікована [36].

Важливим також є питання БЦЖ-вакцинації. У деяких країнах терміни вакцинації БЦЖ були перенесені з огляду на ризик розвитку туберкульозної інфекції в пацієнтів із ТКІД. Проте зволікання з вакцинацією БЦЖ може завдати шкоди населенню ендемічних за туберкульозом регіонів. Рання діагностика ТКІД за допомогою скринінгу новонароджених з подальшим превентивним антимікобактеріальним лікуванням може бути альтернативною стратегією відстрочення рутинної вакцинації БЦЖ [34]. Відстрочення БЦЖ-вакцинації до отримання результатів скринінгу в Тайвані дозволило збільшити частку щеплених новонароджених дітей віком 1–5 місяців з 18 до 46,9 % без збільшення захворюваності на туберкульозний менінгіт [37]. У Сінгапурі планова вакцинації БЦЖ при народженні була продовжена навіть після введення скринінгу [34]. Пацієнти з транзиторними Т-клітинними лімфопеніями добре переносили вакцинацію БЦЖ, але в даному дослідженні не було жодного пацієнта з діагностованим ТКІД. Результат тестування на TREC і KREC має значення для прийняття рішення про вакцинацію БЦЖ, і перший досвід виявив затребуваність серед неонатологів цієї інформації, особливо в новонароджених з клінічною підозрою щодо імунодефіцитного стану.

Наступним етапом у програмі скринінгу є **генетичне підтвердження ТКІД**. Це стандартний алгоритм проведення скринінгу ТКІД [10, 21, 2], який був використаний нами в пілотному дослідженні (рис. 1).

Проте на сьогодні низка науковців рекомендують проводити секвенування наступного покоління (NGS) генетичної панелі ТКІД при позитивному результаті рівня TREC уже з першої плями, перед викликом пацієнта і проведенням імунологічного дослідження, що забезпечує швидку молекулярну діагностику й дозволяє скоротити шлях пацієнта до діагнозу, зменшує тривожність батьків при хибнопозитивному результаті TREC або KREC [35]. Такий алгоритм було затверджено в національній програмі скринінгу ТКІД у Норвегії. Дослідники зазначають переваги й недоліки вказаного алгоритму [35].

До переваг відносять:

- отримання молекулярних результатів протягом 2–3 робочих днів;
- зменшення потреби в другому зразку сухої плями крові;
- зменшення загальної кількості викликів пацієнтів і хибнопозитивних результатів;

- зменшення потреби в педіатричних консультаціях і проточній цитометрії для виключення хибнопозитивних результатів серед проміжних показників TREC;
- уникнення зайвих хвилювань батьків новонароджених;
- здатність виявляти атипові ТКІД та інші дефіцити Т-клітинної ланки;
- скорочення часу від народження до підтвердження специфічного імунodefіциту.

Недоліки:

- вартість обладнання та експлуатаційна вартість аналізів NGS;
- нездатність ідентифікувати імунodefіцити з проміжними низькими значеннями TREC і варіанти в генах, які не включені в поточні/доступні панелі генів;
- структурні й інтронні варіанти можуть бути пропущені панелями NGS на основі екзонів.

Скорочення шляху до діагнозу можливе також при одночасному заборі другого зразка, визначенні суб-

популяції лімфоцитів і проведенні генетичного обстеження при позитивному результаті TREC першої плями. Саме такий алгоритм передбачений в Україні програмою розширеного неонатального скринінгу [38]. Усі випадки, які встановлені позитивними щодо скринінгу на ТКІД, будуть підлягати проведенню NGS-дослідження панелі генів, які зумовлюють імунodefіцитні стани, на базі єдиного для України експертного центру з неонатального скринінгу в НДСЛ «ОХМАДИТ» у м. Києві.

Питання вибору тактики при позитивних результатах скринінгу, але негативних генетичних результатах також потребує вирішення або розробки алгоритму дії. Загалом підтвердження тяжкої Т- і/або В-лімфопенії методом проточної цитометрії може бути достатнім для встановлення діагнозу ТКІД і проведення трансплантації кісткового мозку навіть при негативному результаті генетичного тестування, оскільки можливі нові варіанти, які не виявляються стандартними методами.

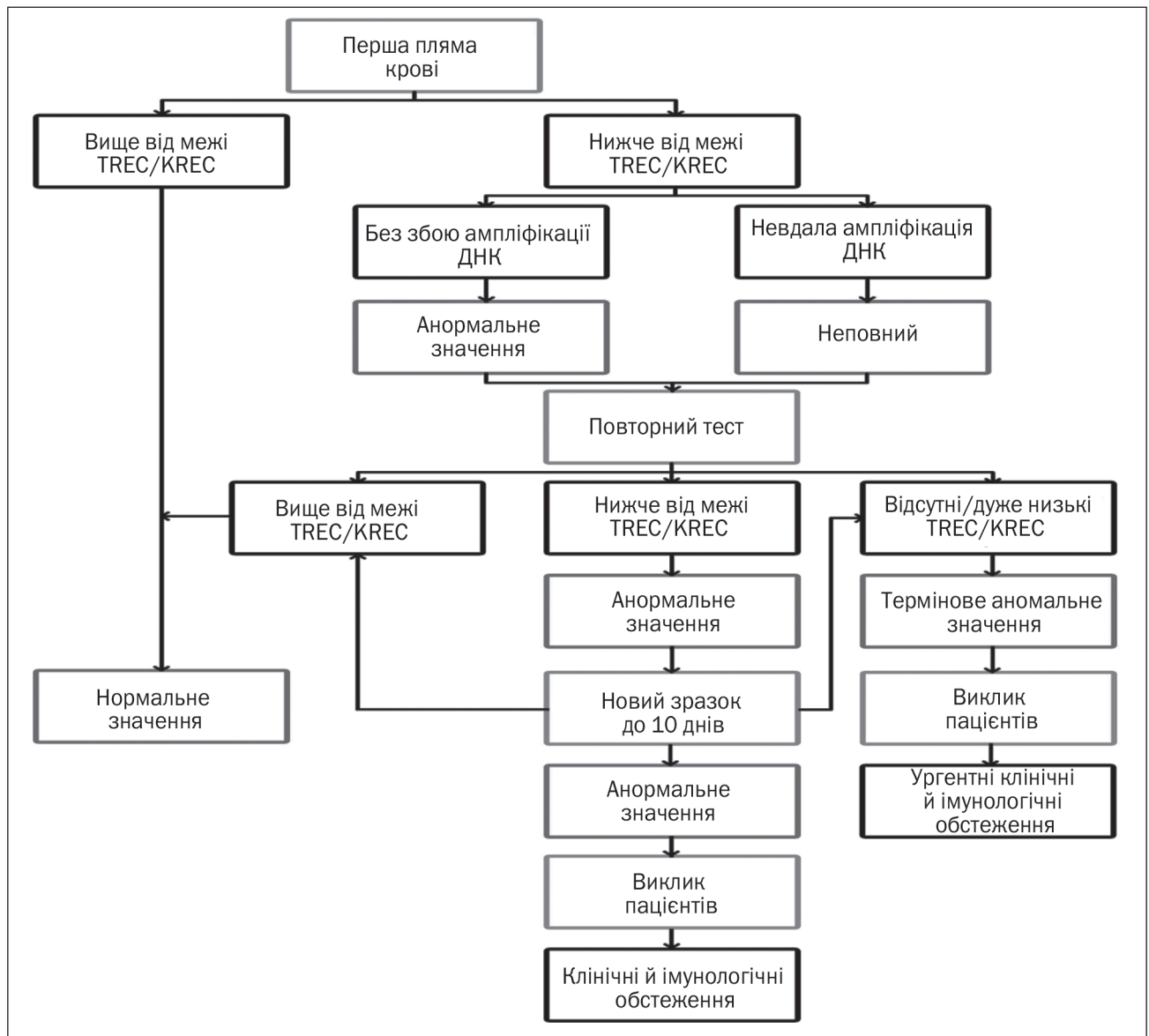


Рисунок 1. Алгоритм проведення скринінгу, використаний у пілотному дослідженні

Наступним етапом програми скринінгу є **проведення радикального лікування**, яке здатне змінити життя дитини й покращити його якість. Основним методом лікування ТКІД є трансплантація кісткового мозку, що досягла значного прогресу за останні роки в Україні. Питання необхідності розширення трансплантаційних одиниць на даному етапі є сумнівним, оскільки поширеність ТКІД у країнах Європи становить в середньому 1 на 50 тисяч новонароджених [39, 40]. З огляду на народжуваність в Україні за останні роки та демографічну ситуацію, пов'язану з війною, щороку в нас може народжуватись 5–6 дітей з ТКІД, що не буде значним навантаженням на дитячі центри трансплантації, які розвиваються і розширюються.

Отже, упровадження скринінгу на ТКІД в Україні допоможе покращити ранню діагностику тяжких вроджених помилок імунітету, зумовлених Т- і/або В-лімфопенією, що буде мати сприятливий вплив на тривалість і якість життя дітей із цими захворюваннями [41, 42].

Висновки

Проведений нами аналіз з урахуванням власного досвіду і даних літератури окреслив питання, які потребують вирішення при подальшому впровадженні скринінгу ТКІД. Удосконалення алгоритму скринінгу (з проведенням уточнюючих обстежень при заборі другого зразка чи генетичного обстеження панелі ТКІД уже з першого зразка); визначення шляху пацієнта з позитивним результатом TREC; вирішення питання визначення субпопуляції лімфоцитів методом точної цитометрії на рівні обласних центрів; питання БЦЖ-вакцинації та запобігання цитомегаловірусній інфекції; проведення тренінгів з лікарями, залученими до програми скринінгу, дозволить покращити програму скринінгу новонароджених на ТКІД, скоротить шлях пацієнта до діагнозу, що в кінцевому підсумку може мати позитивний вплив на якість і тривалість життя пацієнтів.

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

Інформація про фінансування. Дослідження фінансувалося Міністерством охорони здоров'я України за кошти державного бюджету, назва проєкту «Пілотне дослідження з неонатального скринінгу первинних імунodefіцитів методом TRECs і KRECs визначення Т- і В-лімфопеній», термін виконання 2020–2022 рр.

Подяки. Автори висловлюють подяку виконавцям проєкту з Тернопільського національного медичного університету ім. І. Горбачевського МОЗ України: доц. Т.В. Гаріян, доц. О.М. Шульгай, доц. Л.А. Волянський, доц. М.І. Кінаш, доц. І.Б. Черношидз; співвиконавцям з Науково-медичного генетичного центру LeoGEN: В.С. Кравцю, І.Є. Гайбонюк; неонатологам Тернопільської області за сприяння у виконанні проєкту.

Список літератури

1. Loeber J.G., Platis D., Zetterström R.H., Almashanu S., Boemer F., Bonham J.R. et al. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int. J. Neonatal Screen.* 2021. № 7(1). P. 15. doi: 10.3390/ijns7010015.
2. Антіпкін Ю.Г., Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Кузнецов І.Е., Дженчако О.О. Практичні кроки щодо удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених та дітей старшого віку в Україні. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2019. Т. IX. № 1(31). С. 5–15. DOI: 10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.1.
3. Chan K., Puck J.M. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 115. № 2. P. 391–398. doi: 10.1016/j.jaci.2004.10.012.
4. van Zelm M.C., Szczepanski T., van der Burg M., van Dongen J.J. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion. *J. Exp. Med.* 2007. Vol. 204. № 3. P. 645–655. doi: 10.1084/jem.20060964.
5. Боярчук О.Р. Неонатальний скринінг тяжких комбінованих імунodefіцитів: доцільність, можливості й перспективи. *Здоров'я дитини.* 2020. Т. 15. № 6. С. 471–479.
6. Puck J.M. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol. Rev.* 2019. Vol. 287. № 1. P. 241–252. doi:10.1111/imr.12729.
7. Stegantseva M.V., Guryanova I.E., Sakovich I.S., Polyakova E.A., Belevtsev M.V. Method of quantitative assay of circular molecules of T- and B-cell receptor, TREC and KREC, in peripheral blood by real-time PCR. *Eurasian Journal of Oncology.* 2017. № 5(3). P. 449–456.
8. Гаріян Т.В., Боярчук О.Р., Ярема Н.М. та ін. Неонатальний скринінг в Україні: нові виклики. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2020. Т. X. № 3(37). С. 15–19. DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.2.
9. Makukh H.V., Boyarchuk O.R., Kravets V.S., Yarema N.M., Shimanska I.E., Kinash M.I. et al. Determining the Number of TREC and KREC Copies for Screening of Inborn Errors of Immunity. *Cytology and Genetics.* 2023. Vol. 57. № 18. P. 12–18. DOI: 10.3103/S009545272301005X.
10. Boyarchuk O., Yarema N., Kravets V., Shulhai O., Shymanska I., Chornomydz I., et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: The results of the first pilot TREC and KREC study in Ukraine with involving of 10,350 neonates. *Front. Immunol.* 2022 Sep 15. № 13. P. 999664. doi: 10.3389/fimmu.2022.999664.
11. Boyarchuk O., Makukh H., Kostyuchenko L., Yarema N., Haidoniuk I., Kravets V., et al. TREC/KREC levels in children with ataxia-telangiectasia. *Immunol. Res.* 2021. № 69(5). P. 436–444. doi: 10.1007/s12026-021-09216-1.
12. Boyarchuk O., Hariyan T., Yarema N., Kinash M. Benefits challenges and prospects of newborn screening for primary immunodeficiency. *Arch. Balk. Med. Union.* 2021. № 56(1). P. 72–79. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2021.56.1.09>.
13. Blom M., Bredius R.G.B., Weijman G., Dekkers E.H.B.M., Kemper E.A., van den Akker M.E. et al. Introducing newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) in the Dutch neonatal screening program. *Int. J. Neonatal Screen.* 2018. № 4. P. 1–10. <https://doi.org/10.3390/ijns4040040>.
14. Audrain M., Thomas C., Mirallie S., Bourgeois N., Sebillie V., Rabetrano H. et al. Evaluation of the T-cell receptor excision circle assay performances for severe combined immunodeficiency neonatal screening on Guthrie cards in a French single centre study. *Clin. Immunol.* 2014. № 150. P. 137–139. doi: 10.1016/j.clim.2013.11.012.

15. Blom M., Pico-Knijnenburg I., Sijne-van Veen M., Boelen A., Bredius R.G.M., van der Brug M., Schielen P.J.C.I. An evaluation of the TREC assay with regard to the integration of SCID screening into the Dutch newborn screening program. *Clin. Immunol.* 2017. № 180. P. 106-110. doi: 10.3390/ijns4040040.
16. King J., Hammarström L. Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: history, current and future practice. *J. Clin. Immunol.* 2018. № 38. P. 56-66. doi: 10.1007/s10875-017-0455-x.
17. Sharapova S.O., Pashchenko O.E., Bondarenko A.V., Vakhlyarskaya S.S., Prokofjeva T., Fedorova A.S. et al. Geographical Distribution, Incidence, Malignancies, and Outcome of 136 Eastern Slavic Patients With Nijmegen Breakage Syndrome and NBN Founder Variant c.657_661del5. *Front Immunol.* 2021. № 11. P. 602482. doi: 10.3389/fimmu.2020.602482.
18. Boyarchuk O., Kostyuchenko L., Volokha A., Bondarenko A., Hilfanova A., Boyko Y. et al. Clinical and immunological presentation of ataxia-telangiectasia. *Arch. Balk. Med. Union.* 2020. № 55(4). P. 573-581. DOI: 10.31688/ABMU.2020.55.4.03.
19. Kinash M., Boyarchuk O., Shulhai O., Boyko Y., Hariyan T. Primary immunodeficiencies associated with DNA damage response: complexities of the diagnosis. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2020. Vol. 55. № 3. P. 510-517.
20. Thomas C., Durand-Zaleski I., Frenkiel J., Mirallié S., Léger A., Cheillan D. et al. Clinical and economic aspects of newborn screening for severe combined immunodeficiency: DEPISTREC study results. *Clin. Immunol.* 2019. № 202. P. 33-39. doi: 10.1016/j.clim.2019.03.012.
21. Giżewska M., Durda K., Winter T., Ostrowska I., Oltarzewski M., Klein J. et al. Newborn Screening for SCID and Other Severe Primary Immunodeficiency in the Polish-German Transborder Area: Experience From the First 14 Months of Collaboration. *Front. Immunol.* 2020. № 11. P. 1948. doi: 10.3389/fimmu.2020.01948.
22. de Felipe B., Olbrich P., Lucenas J.M., Delgado-Pecellin C., Pavon-Delgado A., Marquez J. et al. Prospective neonatal screening for severe T- and B-lymphocyte deficiencies in Seville. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016. № 27(1). P. 70-77. doi: 10.1111/pai.12501.
23. Verbsky J.W., Baker M.W., Grossman W.J., Hintermeyer M., Dasu T., Bonacci B., et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008–2011). *J. Clin. Immunol.* 2012. № 32. P. 82-88. doi: 10.1007/s10875-011-9609-4.
24. Kwan A., Abraham R.S., Currier R., Brower A., Andruszewski K., Abbott J.K., et al. Newborn screening for combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014. № 312(7). P. 729-738. doi: 10.1001/jama.2014.9132.
25. Al-Mousa H., Al-Dakheel G., Jabr A., Elbadaoui F., Abouelhoda M., Baig M. et al. High incidence of severe combined immunodeficiency disease in Saudi Arabia detected through combined T cell receptor excision circle and next generation sequencing of newborn dried blood spots. *Front. Immunol.* 2018. № 9. P. 782.
26. Chien Y.H., Chiang S.C., Chang K.L., Yu H.H., Lee W.I., Tsai L.P. et al. Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population. *J. Formos. Med. Ass.* 2015. № 114(1). P. 12-16. doi: 10.1016/j.jfma.2012.10.020.
27. Wilson J., Jungner G. The principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization, 1968.
28. Borte S., von D beln U., Fasth A., Wang N., Janzi M., Wiñarski J., et al. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood.* 2012. № 119(11). P. 2552-2555. doi: 10.1182/blood-2011-08-371021.
29. Barbaro M., Ohlsson A., Borte S., Jonsson S., Zetterström R.H., King J. et al. Newborn screening for severe primary immunodeficiency diseases in Sweden — a 2-year pilot TREC and KREC screening study. *J. Clin. Immunol.* 2017. № 37. P. 51-60. doi: 10.1007/s10875-016-0347-5.
30. Malvagis S., Forni G., Ombrone D., la Marca G. Development of Strategies to Decrease False Positive Results in Newborn Screening. *Int. J. Neonatal Screen.* 2020. № 6(4). P. 84. doi: 10.3390/ijns6040084.
31. Argudo-Ramírez A., Martín-Nalda A., Marín-Soria J.L., López-Galera R.M., Pajares-García S., González de Aledo-Castillo J.M. et al. First Universal Newborn Screening Program for Severe Combined Immunodeficiency in Europe. Two-Years' Experience in Catalonia (Spain). *Front. Immunol.* 2019. № 10. P. 2406. doi: 10.3389/fimmu.2019.02406.
32. Amatuni G.S., Currier R.J., Church J.A., Bishop T., Grimbacher E., Nguyen A.A. et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California, 2010–2017. *Pediatrics.* 2019. № 143(2). P. e2018230 0.
33. Trück J., Prader S., Natalucci G., Hagmann C., Brotschi B., Kelly J. et al. Swiss newborn screening for severe T and B cell deficiency with a combined TREC/KREC assay — management recommendations. *Swiss Med. Wkly.* 2020. № 150. w20254.
34. Chan S.B., Zhong Y., Lim S.C.J., Poh S., Teh K.L., Soh J.Y. et al. Implementation of Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in Singapore While Continuing Routine Bacille-Calmette-Guerin Vaccination Given at Birth. *Front. Immunol.* 2022. № 12. P. 794221. doi: 10.3389/fimmu.2021.794221.
35. Strand J., Gul K.A., Erichsen H.C., Lundman E., Berge M.C., Trømborg A.K., et al. Second-Tier Next Generation Sequencing Integrated in Nationwide Newborn Screening Provides Rapid Molecular Diagnostics of Severe Combined Immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2020. № 11. P. 1417. doi: 10.3389/fimmu.2020.01417.
36. Yarema N.M., Makukh H.V., Virstyuk L.M., Fedynska O.V., Boyarchuk O.R. A clinical case of combined immunodeficiency diagnosed by TREC assay. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2022. № 5(125). P. 123-127. doi: 10.15574/SP.2022.125.123.
37. Chien Y.-H., Yu H.-H., Lee N.-C., Ho H.-C., Kao S.-M., Lu M.-Y. et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in Taiwan. *International Journal of Neonatal Screening.* 2017. № 3(3). P. 16. <https://doi.org/10.3390/ijns3030016>.
38. Наказ МОЗ України № 2142 від 01.10.2021: Про забезпечення розширеного неонатального скринінгу в Україні. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1403-21/print>.
39. Aranda C.S., Guimarães R.R., de Gouveia-Pereira Pimentel M. Combined immunodeficiencies. *J. Pediatr. (Rio J.).* 2021. № 97. Suppl 1. P. S39-S48. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.10.014.
40. Kwan A., Puck J.M. History and Current Status of Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *Semin Perinatol.* 2015. № 39(3). P. 194-205. doi: 10.1053/j.semper.2015.03.004.
41. Boyarchuk O., Volokha A., Hariyan T., Kinash M., Volyanskaya L., Birchenko I. et al. The impact of combining educational program with the improving of infrastructure to diagnose on early detection of primary immunodeficiencies in children. *Immunol. Res.* 2019. Vol. 67. № 4–5. P. 390-397. DOI: 10.1007/s12026-019-09103-w.
42. Boyarchuk O., Yarema N., Kinash M., Chornomydz I. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: clinical and cost-effectiveness approaches. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2021. № 49(289). P. 80-83.

Отримано/Received 01.02.2023

Рецензовано/Revised 06.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.02.2023 ■

Information about authors

Oksana Boyarchuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: boyarchuk@tdmu.edu.ua; phone: +380686218248; <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>

N.M.Yarema, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I.Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: yarema_nm@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2458-8454>

H.V. Makukh, PhD, Doctor of Biological Science, Head of the Scientific Medical Genetic Center LeoGENE, LTD, Lviv, Ukraine; Regional Neonatal Screening Center of the Lviv Regional Clinical Perinatal Center, Lviv, Ukraine; e-mail: makukh_halya@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7749-5353>

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

Information about funding. The study was financed by the Ministry of Health of Ukraine with funds from the state budget, the name of the project is "Pilot study on neonatal screening for primary immunodeficiencies using TREC and KREC methods to detect T- and B-lymphopenias", the implementation period is 2020–2022.

O.R. Boyarchuk¹, N.M. Yarema¹, H.V. Makukh^{2,3}

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

²Scientific Medical Genetic Center LeoGENE, LTD, Lviv, Ukraine

³Regional Neonatal Screening Center of the Lviv Regional Clinical Perinatal Center, Lviv, Ukraine

Newborn screening for severe combined immunodeficiency: lessons from a pilot study and prospects

Abstract. The expansion of the neonatal screening program in Ukraine from October 2022 became an important achievement in the development of domestic medicine. Despite the severe challenges of the war and the burden of the COVID-19 pandemic, Ukraine was able to reach the level of the leading European countries, in which screening of newborns covers more than 20 disorders. Severe combined immunodeficiencies (SCID) are among the diseases included in the program of expanded mass screening of newborns. In this article, the authors focus on the challenges they faced during the implementation of the first pilot project in Ukraine on newborn screening for severe combined immunodeficiencies using TREC and KREC assay. The method allows to determine not only SCID, but also other conditions that occur with T- and/or B-lymphopenia, which can be considered both an advantage and a disadvantage of the method, because it requires to set the certain level of cutoff. The urgency of the investigation is critically important for SCID screening. Therefore, organizational issues and the coordinated functioning of the entire screen-

ing program are of decisive importance. The conducted analysis, considering our own experience and data of other studies, outlined the issues that need to be resolved in the further implementation of screening for SCID. Improvement of the screening algorithm (with clarifying examinations when taking the second sample, or genetic examination of the SCID panel already from the first sample); determining the path of a patient with a positive TREC result; solving the issue of measuring the lymphocyte subsets by flow cytometry at the regional centers; issues of BCG vaccination and prevention of cytomegalovirus infection; conducting trainings with doctors involved in the screening program; sharing the information among the medical community and the public will improve the newborn screening program for SCID, shorten the patient's path to diagnosis, which in the end may have a positive impact on the quality of life and life expectancy of those with severe T- and/or B-lymphopenia.

Keywords: severe combined immunodeficiencies; newborn screening; TREC; KREC; inborn errors of immunity

УДК 616.344-002-031.84

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.2.2023.1576>

Іванова В.Г.^{1,2}, Самойленко І.Г.¹, Полесова Т.Р.¹, Шишканова Н.В.^{1,2}, Мірошніченко М.В.^{1,2},
Дзюба О.О.^{1,2}, Кривошеєва В.В.¹, Момот М.С.^{1,2}

¹Донецький національний медичний університет, м. Кропивницький, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Обласна клінічна дитяча лікарня» Кіровоградської обласної ради, м. Кропивницький, Україна

Двобічний гоніт як дебют хвороби Крона у дитини: клінічний випадок

Резюме. Хвороба Крона — імуніопосередковане захворювання, що характеризується неспецифічним гранулематозним трансмуральним запаленням із сегментарним ураженням будь-якого відділу шлунково-кишкового тракту з формуванням позакишкових та системних ускладнень. Захворювання є складним, багаточинним, триває протягом усього життя та впливає на фізичний і психологічний розвиток особистості. За сучасними уявленнями, на виникнення хвороби Крона впливають зовнішні фактори середовища на тлі генетичної схильності. Згідно з літературними даними, у більшості випадків пацієнти з хворобою Крона скаржаться на біль у животі, діарею, незрозумілу анемію, лихоманку, втрату маси тіла або затримку росту. Класична триада: біль у животі, діарея та втрата маси тіла — зустрічається лише у 25 %. Позакишкові прояви: ураження шкіри, васкуліт, суглобовий синдром, афтозний стоматит або параанальне ураження (анальний свербіж, мацерції, тріщини, парaproктити, свищі) — можуть бути першими симптомами у 6–23 % випадків. Діагноз хвороби Крона у дітей встановлюється на підставі анамнестичних і клінічних даних, результатів спеціальних методів дослідження, що включають ендоскопічний, рентгенологічний, ультразвуковий, гістологічний методи, спіральну комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію, а також імуніологічні та генетичні маркери. Досягнення та підтримання ремісії можуть звести до мінімуму психологічні проблеми та поліпшити якість життя пацієнтів. Наведено клінічний випадок хвороби Крона, що був діагностований у 14-річної дитини, яка отримувала лікування з приводу ювенільного ідіопатичного олігоартриту з двох років та мала часті бактеріально-запальні захворювання. Відображені труднощі діагностичного пошуку, які зумовлені різноманітною симптоматикою та раннім дебютом. Лікування та клінічний моніторинг проводились згідно з міжнародними рекомендаціями Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) 2021 року. Автори акцентують увагу на необхідності динамічного клінічного моніторингу стану пацієнта, а також персоналізованого підходу до лікування.

Ключові слова: хвороба Крона; позакишкові прояви; ювенільний ідіопатичний артрит; генно-інженерна біологічна терапія

Вступ

Хвороба Крона (ХК) — імуніопосередковане захворювання, що характеризується неспецифічним гранулематозним трансмуральним запаленням із сегментарним ураженням будь-якого відділу шлунково-кишкового тракту, а також розвитком позакишкових та системних ускладнень [2]. За сучасними уявленнями,

на виникнення хвороби Крона впливають зовнішні фактори середовища на тлі генетичної схильності. Понад 200 генів і ще 52 гени, як відомо, можуть викликати моногенне захворювання на ХК [13]. Близько 20–30 % пацієнтів з хворобою Крона мають мутацію у гені NOD2/CARD15 [20]. Захворюваність і поширеність хвороби Крона у дітей зростає в усьому сві-

ті, хвороба діагностується у все більш молодому віці [3, 4]. Середній вік встановлення діагнозу — від 12 до 14 років, хоча значна частина пацієнтів має симптоми до 10 років [13]. Згідно з літературними даними, у більшості випадків пацієнти з ХК скаржаться на біль у животі, діарею, незрозумілу анемію, лихоманку, втрату маси тіла або затримку росту. Класична тріада: біль у животі, діарея та втрата маси тіла — зустрічається лише у 25 %. Позакишкові прояви: ураження шкіри, васкуліт, суглобовий синдром, афтозний стоматит або параанальне ураження (анальний свербіж, мацерації, тріщини, парапроктити, свищі) — можуть бути першими симптомами у 6–23 % [9]. У сучасній літературі є описи поодиноких клінічних випадків дебюту ХК у вигляді ізольованих легеневих проявів [5], інфільтратів рогівки [6], у вигляді захворювань гортані [7]. Також є опис системних проявів дебюту ХК маніфестацією остеопорозу [8], автоімунного панкреатиту типу 2 [9], міалгії литкових м'язів [10], а також оральних лімфангіоектазій [11], абсцесу печінки [14]. З огляду на різноманітність варіантів клінічних дебютів ХК у дітей діагностика потребує аналізу анамнестичних і клінічних даних, результатів спеціальних методів дослідження, що включають ендоскопічний, гістологічний, рентгенологічний, ультразвуковий методи дослідження, комп'ютерну томографію (КТ), а також імунологічні та генетичні маркери [17].

На підтвердження генетичної теорії виникнення ХК виявлено зв'язок розвитку захворювання з варіаціями гена NOD2, так само відомого як CARD15 [21], а потім і з варіаціями гена рецептора IL-23 [22]. Було доведено зв'язок мутацій у гені NOD2/CARD15 із виникненням саме термінального ілеїту [23]. Наявність CARD15 призводить до модифікації імунної відповіді й зміни проникності слизового бар'єра кишечника, що зумовлює тяжкий перебіг хвороби. Проте цінність генетичного типування невелика, оскільки мутація може

бути наявною і у здорових людей без фенотипових проявів ХК.

Початок захворювання з позакишкових проявів призводить до тривалої затримки термінів та труднощів остаточного встановлення діагнозу ХК і, як наслідок, до пізнього початку лікування. На розгляд медичної спільноти презентуємо клінічний випадок, у якому відображений діагностичний пошук при ранньому дебюті хвороби Крона з позакишкових проявів, а саме з двобічного гоніту.

Мета: опис клінічного випадку, що висвітлює труднощі своєчасного діагностування та ведення хвороби Крона у дітей.

Клінічний випадок

Наводимо опис перебігу захворювання хлопчика 2007 року народження. З анамнезу відомо, що у дворічному віці дитині був встановлений діагноз: ювенільний ревматоїдний артрит: суглобова форма, олігоартрит: двобічний гоніт, серонегативний варіант. HLA B27+. З січня 2011 року отримував базисну терапію цитостатичним препаратом (метотрексат у дозуванні 10 мг/м², з червня 2014 року — 15 мг/м²). Протягом десятих років (2009–2019) пацієнт мав періоди медикаментозної ремісії, які чергувалися з епізодами бактеріально-інфекційних захворювань, унаслідок чого відмінялась базисна терапія, що призводило до наступного загострення. У табл. 1, 2 відображено хронологічний перебіг захворювання.

У березні 2018 року стан дитини погіршився, з'явилася рецидивуюча лихоманка, запальні зміни в аналізі крові, під час УЗД органів черевної порожнини виявлено новоутворення лівої долі печінки. Пацієнт був направлений в ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова», м. Київ, де у червні 2018 року проведено оперативне втручання — лівобічна розширена гемігепатектомія, холецистекто-

Таблиця 1. Хронологічний перебіг захворювання з 2011 до 2017 року

Рік	Місяць	Стан дитини	Лікування
2011	Січень	Медикаментозна ремісія	Метотрексат 10 мг/м ²
2014	Травень	Загострення. Лівобічний гоніт. Синовіт	В/суглобово бетаметазон. Метотрексат 15 мг/м ²
2014	Червень	Правобічний гоніт. Синовіт	В/суглобово тріамцінолон
2014	Серпень	Активні суглоби	Біологічна терапія інгібітором TNFα адалімумом 40 мг п/ш
2014–2016	Серпень — грудень	Медикаментозна ремісія	Адалімумаб 40 мг, метотрексат 15 мг/м ²
2016	Грудень	Гнійний підщелепний лімфаденіт	Антибактеріальна терапія. Відміна базисної терапії та біологічної терапії
2017	Травень	Загострення ЮІА. Двобічний гоніт	Відновлення біологічної терапії. Адалімумаб 40 мг
2017	Травень — жовтень	Медикаментозна ремісія	Адалімумаб 40 мг п/ш
2017	Жовтень	Рецидивуючий фурункульоз	Біологічна терапія, антибактеріальна терапія
2017	Грудень	Гнійний підщелепний лімфаденіт зліва, аденофлегмона підщелепної ділянки	Відміна базисної терапії, біологічної терапії. Тривала антибактеріальна терапія

Таблиця 2. Хронологічний перебіг захворювання з 2018 року

Рік	Місяць	Стан дитини	Лікування
2018	Вересень	Лівобічний гоніт. Синовіт	В/суглобово бетаметазон
2018	Жовтень	Правобічний гоніт	В/суглобово тріамцінолон
2019	Лютий	Двобічний гоніт	Метотрексат 15 мг/м ²
2019	Лютий — червень	Медикаментозна ремісія	Метотрексат 15 мг/м ²
2019	Червень	Рецидивуючий фурункульоз	Відміна метотрексату. Антибактеріальна терапія

мія. Проведено патогістологічне дослідження мікро-препаратів, встановлений діагноз — хронічний абсцес печінки.

У листопаді 2019 року, з урахуванням частих гнійно-запальних захворювань, для виключення вродженого імунodefіциту біологічний матеріал (слина) відправлено на генетичне дослідження — панель первинних імунodefіцитів в лабораторію Invitae у Сан-Франциско, США. Отримані результати: гомозиготний варіант, асоційований з підвищеним ризиком хвороби Крона, ген NOD2. Звертаємо увагу, що на момент отримання даних генетичних аналізів у хворого не було ознак затримки фізичного розвитку, він мав добрий апетит, не скаржився на біль у животі, ніколи не спостерігалась наявність крові в калі. Динамічні показники антропометрії пацієнта наведено на рис. 1–4.

У грудні 2019 року у підлітка розвинувся правобічний гоніт, внутрішньосуглобово введений тріамцінолон. А в січні 2020 року у зв'язку з черговим загостренням було відмінено адаліумаб та розпочата терапія інгібітором TNFα препаратом етанерцепт у дозі 50 мг 1 раз на тиждень, оскільки, за літературними даними, така терапія пов'язана з нижчим ризиком розвитку серйозних інфекцій порівняно з іншими інгібіторами TNFα [12].

Дитина знаходилась у стані медикаментозної ремісії до вересня 2021 року, коли вперше в житті з'явилися епізоди афтозного стоматиту, субфебрильна температура, зниження маси тіла. Продовжував

отримувати біологічну терапію препаратом етанерцепт, але у зв'язку з розвитком ГРВІ, рецидивом стоматиту препарат був відмінений.

Наприкінці грудня того ж року пацієнт був госпіталізований в КНП «ОКДЛ КОР» м. Кропивницький у педіатричне відділення № 2 зі скаргами на підвищення температури тіла до 39 °С, виразки ротової порожнини.

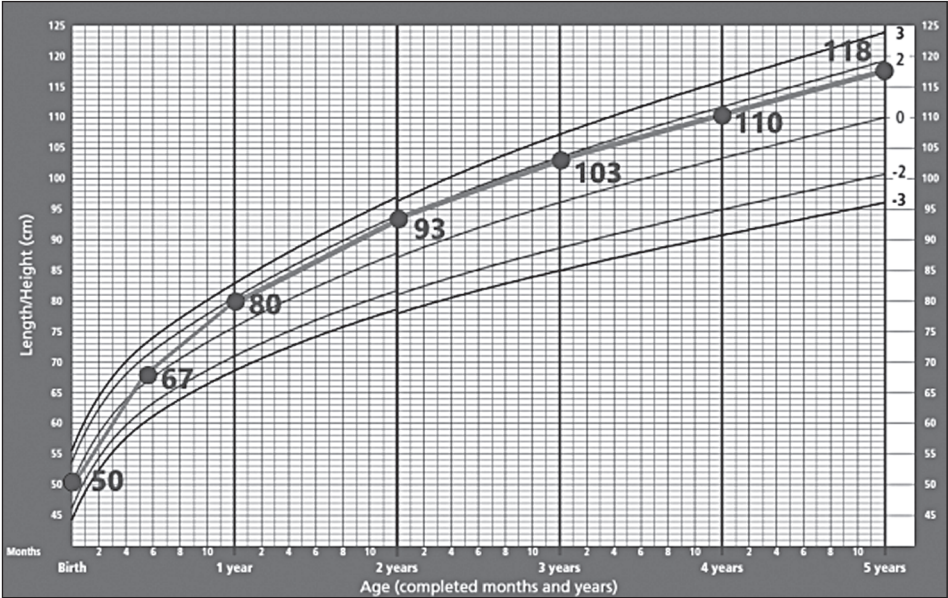


Рисунок 1. Динаміка зросту дитини від 0 до 5 років

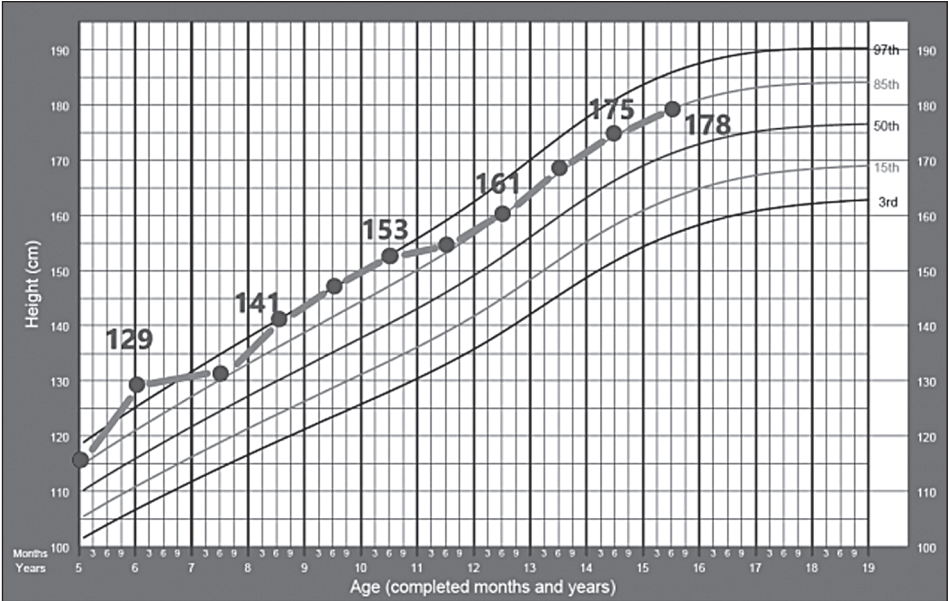


Рисунок 2. Динаміка зросту дитини від 5 до 15 років

При надходженні стан дитини тяжкий через інтоксикаційний синдром, лихоманку. Шкіра чиста, суха, бліда. На слизовій оболонці ротової порожнини наявні виразки. Деформація колінних суглобів. Маса 48 кг, зріст 175 см (ІМТ 15,67 кг/м² — виражений дефіцит маси тіла). З боку легень та серця — без патологічних змін. Живіт м'який. Т-подібний келоїдний рубець у правому підребер'ї та по середній лінії живота. Печінка близько до краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Випорожнення, сечовипускання в нормі.

При обстеженні у загальному аналізі крові відмічалось збільшення ШОЕ, лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво. Прокальцитонін у межах норми. В імунограмі підвищені показники IgA, IgG. Антитіла до ВІЛ, HBsAg, HCV — негативні.

На СКТ з контрастуванням голови, шиї, ОГК, ОЧП, малого таза відмічено, що має місце стан після оперативного втручання, а саме резекції лівої долі пе-

чінки, холецистектомії, спленомегалія. СКТ-ознаки шийної та мезентеріальної лімфаденопатії. Ознаки ліво-стороннього коліту, доліхосигми.

Посів крові на стерильність: мезофільні та факультативні анаероби не виявлені. Пунктат кісткового мозку: багатоклітинний, з боку червоного ростка спостерігається незначне пригнічення функції. Гранулоцитарний росток: затримка виходу зрілих форм у периферичну кров. Мегакаріоцитарний росток представлено клітинами всіх ступенів зрілості. Функція ростка не порушена.

Кальпротектин сироватки крові підвищений до 4067 нг/мл (референтний інтервал < 3000 нг/мл). Показники фекального кальпротектину підвищені до 1080 мкг/г (референтний інтервал < 50 мкг/г).

Нами було проведено диференційну діагностику між ЮІА, онкогематологічними захворюваннями, первинними імунodefіцітами, сепсисом, хворобою

Крона.

Для підтвердження діагнозу хвороби Крона пацієнт був направлений в НДІ ПАГ з метою проведення колоноскопії та біопсії. Проведена ілеоколоноскопія. Опис: огляд виконано з використанням дистального ковпачка у звичайному та вузькоспектральному режимі. Колоноскоп безперешкодно був введений до купола сліпої кишки з оглядом 5,0 см термінального відділу клубової кишки. Слизова клубової кишки набрякла, з виразками 0,4–1,5 см. Ворсинки не візуалізуються. У просвіті товстої кишки виявлено залишки кишкового вмісту, які заважають огляду. Складки виражені. Тонус збережений. Слизова оболонка рожева. Судинний рисунок виражений. У ділянці печінкового кута висхідної кишки просвіт деформований, звужений. Слизова оболонка набрякла, гіперемована, ерозована, наявні виразки розмірами 0,3–1,8 см. Підслизові вени в нижньоампулярному відділі та анальному каналі не визначаються. Проведена біопсія з клубової кишки та з усіх відділів товстої кишки.

Патогістологічне дослідження біоптату № 8769-8774/21: матеріал слизової

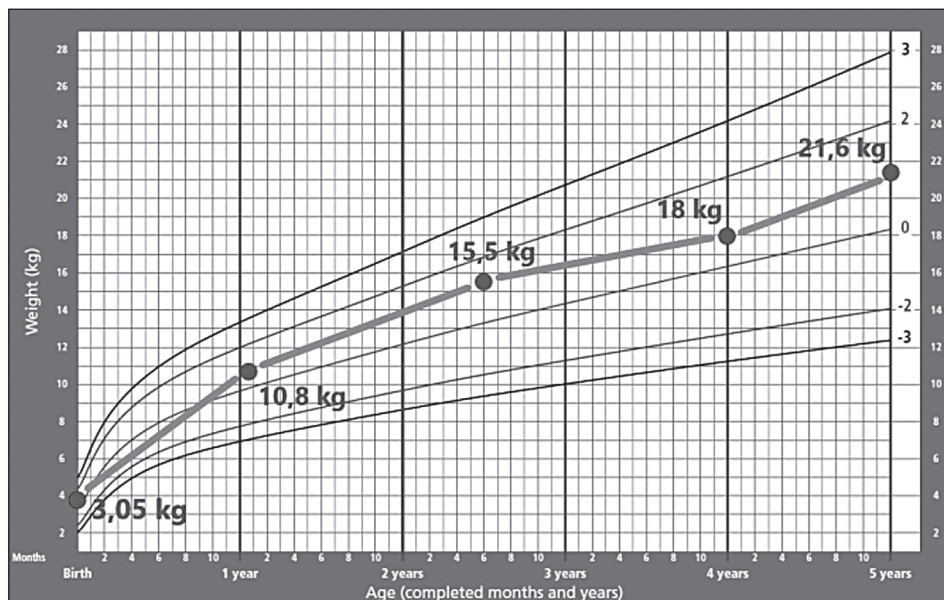


Рисунок 3. Динаміка маси тіла дитини від 0 до 5 років

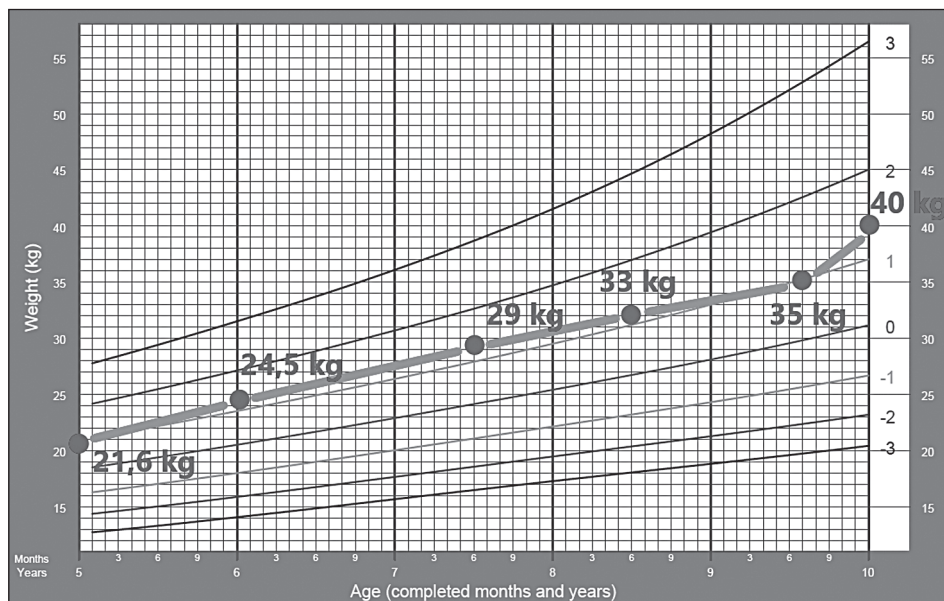


Рисунок 4. Динаміка маси тіла дитини від 5 до 10 років

оболонки тонкої та товстої киши. Висновок: **хронічний активний коліт, морфологічні ознаки хвороби Крона.**

Проведена езофагогастродуоденоскопія, опис: стравохід вільно прохідний. Слизова оболонка гіперемована, ерозована в нижній третині по 2 складках на протязі 0,3 см. Кардія не змикається. Кардіальна складка II типу за Хілом. Шлунок звичайної форми, містить секреторну рідину та жовч. Вільно розправляється при інсуфляції. Складки шлунка звичайної форми, перистальтика активна, слизова оболонка шлунка дифузно гіперемована. Воротар звичайної форми, зяє, змикається. Цибулина ДПК звичайної форми, слизова оболонка цибулини дифузно гіперемована, ерозована. Проведена біопсія слизової оболонки ДПК.

Висновок патогістологічного дослідження № 8767-8768/21: хронічний активний ерозивний дуоденіт.

З огляду на скарги на лихоманку, тривалий стоматит, втрату маси, біль у животі, дані анамнезу, початок захворювання із суглобового синдрому та тривале отримання інгібіторів TNF α , підвищення кальпротектину калу, запальні зміни в аналізі крові, підвищений СРБ, дані генетичного дослідження (панель первинних імунodefіцитів у лабораторії Invitae у Сан-Франциско, США): гомозиготний варіант, асоційований з підви-

щеним ризиком хвороби Крона, ген NOD2, дані ілеоколоноскопії, дані патогістологічного дослідження біоптату, встановлений діагноз за Паризькою класифікацією [15]: **хвороба Крона A1a L3B1 G0, PCDAI 35,5.**

Розпочато лікування згідно з міжнародними рекомендаціями Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) 2021 року [1]:

- 1. Дієта — стіл № 5, лікувальна суміш «Модулен».
- 2. Преднізолон 1 мг/кг на добу з поступовим зниженням.
- 3. Імуран 50 мг на добу.

Згідно з міжнародними рекомендаціями ESPGHAN 2021 року, моніторинг клінічного поліпшення проводився з визначенням педіатричного індексу активності хвороби Крона (PCDAI), рівня фекального кальпротектину [1]. Через 1 місяць від початку лікування стан дитини погіршився, показники підвищилися, у зв'язку з чим було прийняте рішення про ініціацію відновлення генно-інженерної біологічної терапії (ГІБТ). Визначалась наявність антитіл до адаліумабу в лабораторії Др. Рьодгера: антитіла відсутні. Відновлена терапія адаліумабом у дозі згідно з міжнародними рекомендаціями, з подальшою ступінчастою відміною ГК.

Таблиця 3. Диференційна діагностика

Нозологія	Ознаки на користь захворювання	Ознаки виключення
ЮІА	Класифікаційні критерії ІІАR [16]: вік початку артриту 2 роки, тривалість артриту понад 6 тижнів, інші причини суглобового синдрому на той час були виключені	Поява в 14-річному віці змін з боку травної системи (стоматит, біль у животі, втрата маси) не була притаманна ЮІА та потребувала подальшого діагностичного пошуку
Онкогематологія	Тривала лихоманка, стоматит, втрата маси тіла	Пунктат кісткового мозку — норма. КТ з контрастуванням голови, шиї, ОГК, ОБП, малого таза: додаткових утворень не виявлено
Синдром Блау	Генетичне дослідження (панель первинних імунodefіцитів у лабораторії Invitae у Сан-Франциско, США, 2019 р.) — гомозиготний варіант мутації в гені NOD2 (протеїн-2, що містить нуклеотидзв'язуючий домен олігомеризації), який є автосомно-домінантною патологією з мутацією у тому ж гені, що і при хворобі Крона	Проявів увеїту, дерматиту, саркоїдозу із раннім початком у віці до 5 років, крапіальних невропатій, які характерні для синдрому, у дитини не було
Загальний варіабельний імунodefіцит	Ураження травного тракту дитини: рецидивуючий стоматит, біль у животі, втрата маси, вік дитини	Відсутність зниження загальних імуноглобулінів, CD4+, CD27+, рецидивуючих синопульмональних інфекцій дала змогу виключити цей діагноз
Сепсис	Тривала лихоманка, запальні зміни в аналізі крові, підвищений СРБ	Відсутність ознак вогнищового ураження внутрішніх органів за даними КТ, негативні дані посіву крові на стерильність, показник прокальцитоніну крові в межах норми, відсутність дисфункції внутрішніх органів за шкалою SOFA та LODS
Хвороба Крона	Лихоманка, тривалий стоматит, втрата маси тіла, біль у животі, дані анамнезу, початок захворювання з суглобового синдрому та тривале отримання інгібіторів TNF α , підвищення кальпротектину в калі, запальні зміни в аналізі крові, підвищений СРБ	

У табл. 4 показана позитивна динаміка, зниження показника фекального кальпротектину на фоні лікування.

За міжнародними рекомендаціями ESPGHAN 2021 року, рівень фекального кальпротектину < 250 мкг/г — лабораторна ремісія ХК, показник PCDAI від 11 до 30 балів — легкий або середньотяжкий перебіг захворювання [17]. Динаміка показників фекального кальпротектину (з 1080 до 133 мкг/г) та індексу PCDAI (з 35,5 до 12,5) може розцінюватись як поліпшення стану від важкого до легкого перебігу захворювання.

Обговорення

Згідно з літературними даними, у більшості випадків пацієнти з хворобою Крона скаржаться на біль у животі, діарею, незрозумілу анемію, лихоманку, втрату маси тіла або затримку росту. Класична триада: біль у животі, діарея та втрата маси тіла — зустрічається лише у 25 %. Позакишкові прояви можуть бути першими симптомами ХК у 6–23 % [9]. Таким чином, при початку захворювання у дитини молодшого віку з суглобового синдрому або ураження шкіри (нодозна еритема, гангренозна піодермія), офтальмологічних проявів (увеїт, епісклерит), рецидивуючого афтозного стоматиту, розладів печінки та жовчних шляхів або парааналь-

ного ураження, які мають рецидивуючий, тривалий перебіг та не відповідають на стандартне лікування, треба пам’ятати про можливість дебюту хвороби Крона. Для діагностики захворювання потрібно зробити наступні кроки (рис. 5).

Аналізуючи даний випадок ретроспективно та враховуючи міжнародні рекомендації ESPGHAN 2021 року, можна припустити, що відсутність типових клінічних проявів хвороби Крона була пов’язана з лікуванням ЮІА, суглобового синдрому (позакишкового прояву захворювання) із застосуванням базисної та біологічної терапії інгібітором TNFα.

Часті бактеріально-запальні захворювання дитини пояснюються мутацією в гені NOD2. За літературними даними, при моногенних (NOD2) дефектах пацієнти часто мають нетипові або додаткові ознаки захворювання (наприклад, проблеми зі шкірою, часті інфекції або дисморфізм) [13]. У нашому випадку дитина мала абсцес печінки, рецидивуючий фурункульоз у процесі перебігу захворювання.

Висновки

1. Даний клінічний випадок демонструє складність у діагностиці хвороби Крона у дітей, що пов’язано з різноманітністю клінічних проявів, а саме позакишко-

Таблиця 4. Моніторинг клініко-лабораторного спостереження пацієнта

Дата	Рівень фекального кальпротектину, мкг/г	PCDAI	Лікування ХК	Дата початку лікування
15.11.21	1080	35,5	Не проводилось	–
16.02.22	1725,4	42,5	ГК + цитостатики	29.12.21
31.05.22	77,26	17,5	ГК + цитостатики + ГІБТ	15.03.22
26.10.22	133	12,5	Цитостатики + ГІБТ	03.06.22

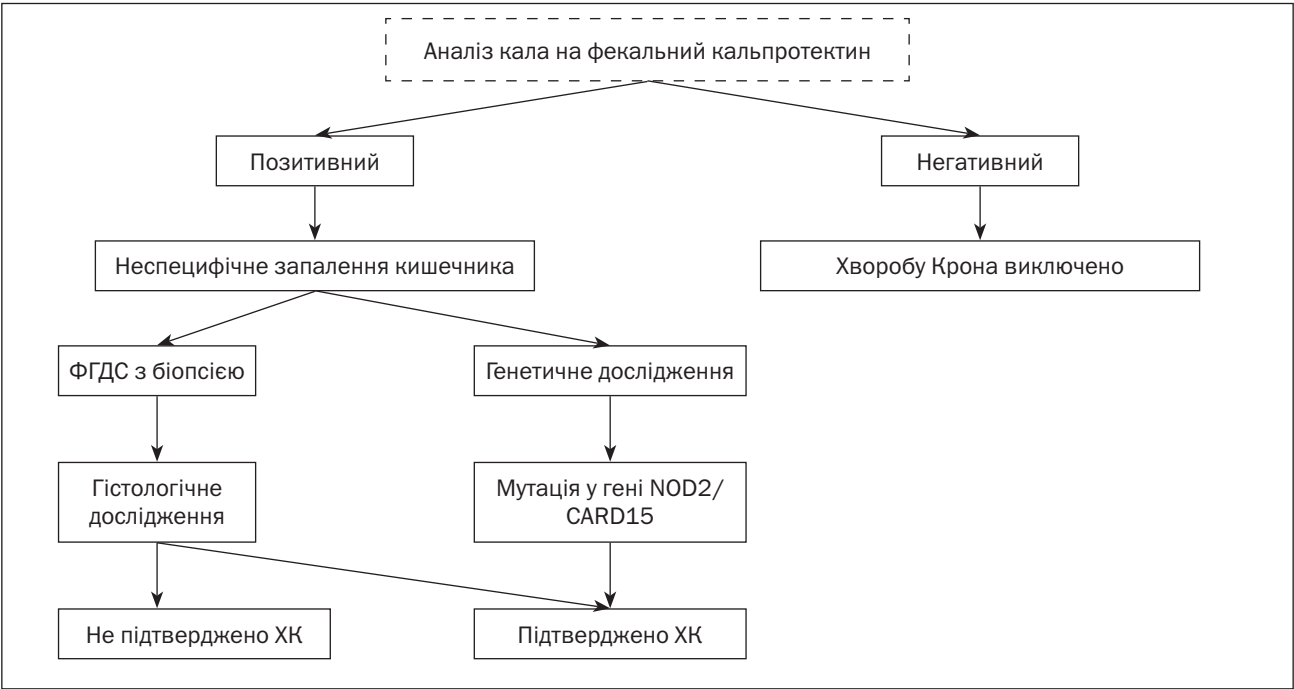


Рисунок 5. Етапи діагностики хвороби Крона

вою симптоматику. Ранній дебют: у 2 роки — запалення суглобів (артрит), з 12 років — ураження шкіри (підермія), у 13 років — захворювання печінки (абсцес печінки), тільки в 14 років перші ознаки ураження органів травлення.

2. Лікування суглобового синдрому при ЮІА згідно з міжнародними протоколами, а саме використання цитостатичних та біологічних препаратів може маскувати гастроентерологічні прояви хвороби Крона.

3. У випадку поєднання суглобового синдрому та частих бактеріально-інфекційних захворювань має сенс обстеження для виключення хвороби Крона, а саме визначення кальпротектину калу та проведення генетичного обстеження.

4. З огляду на різноманітність клінічних проявів захворювання лікування хвороби Крона потребує персоналізованого підходу, а також динамічного клінічного моніторингу стану пацієнта.

5. Різноманітність клінічних проявів, а саме ураження органів травлення в поєднанні з позакишковою симптоматикою: ураженням шкіри (везикула-еритема, підермія, ангіїт); ураженням суглобів (артрит); анемією; ураженням печінки; ураженням очей (ірит, кон'юнктивіт, увеїт), затримкою фізичного розвитку — потребує залучення для діагностики та лікування хвороби Крона мультидисциплінарної команди лікарів: педіатра, гастроентеролога, ревматолога, дерматолога, імунолога, офтальмолога, дієтолога та психолога.

6. Основною метою лікування при ХК є досягнення ремісії, запобігання рецидивам, ускладненням. Лікування згідно з міжнародними рекомендаціями ESPGHAN, клініко-лабораторний моніторинг пацієнта дає можливість поліпшити прогноз захворювання, а також максимально наблизити якість життя пацієнта до рівня здорової дитини.

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

Список літератури

1. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update Patrick F. Van Rheenen, Marina Aloï, Amit Assa, Jiri Bronsky. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021. Vol. 15. Iss. 2. P. 171-194. doi:10.1093/ecco-jcc/ijaa161.
2. Levine A. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2021. P. 795-806. doi: 10.1097/MPG.000000000000239.
3. Kuenzig E. Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: Systematic review 2022. *Gastroenterology*.
4. Ashton J.J., Cullen M., Afzal N.A., Coelho T., Batra A., Beattie R.M. Is the incidence of paediatric inflammatory bowel disease still increasing? *Arch. Dis. Child.* 2018. Vol. 103. P. 1093-1094. doi: 10.1155/2020/1059025.
5. Shin D., Park B.K., Seo J. Pulmonary Extraintestinal Manifestation of Crohn's Disease Treated Successfully with Adalimumab. *Korean J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 72(3). P. 141-145. doi: 10.4166/kjg.2018.72.3.141.

6. Andersson J., Hofslı M., Jacobsen N. Corneal infiltrates; a rare ocular manifestation in a patient with Crohn's disease. *Acta Ophthalmol.* 2018. Vol. 96(8). P. 1041-1042. doi: 10.1111/aos.13799.
7. Loos E., Lemkens P., Poorten V.V. Laryngeal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *J. Voice.* 2019. Vol. 33(1). P. 1-6. doi: 10.1016/j.jvoice.2017.09.021.
8. Wei H., Ouyang C., Peng D. Osteoporosis as an initial manifestation in a patient with Crohn's disease: A case report. *Exp. Ther. Med.* 2018. Vol. 15(4). P. 3997-4000. doi: 10.3892/etm.2018.5910.
9. Suk Lee Y., Kim N.H., Hyuk Son J. Type 2 Autoimmune Pancreatitis with Crohn's Disease. *Intern. Med.* 2018. Vol. 57(20). P. 2957-2962. doi: 10.2169/internalmedicine.6041 20.
10. Osada A., Yamada H., Takehara S. Gastrocnemius Myalgia as a Rare Initial Manifestation of Crohn's Disease. *Intern. Med.* 2018. Vol. 57(14). P. 2001-2006. doi: 10.2169/internalmedicine.0327-17.
11. Galvin S., Flint S.R., Toner M.E. et al. Oral lymphangiectasias and Crohn's disease: two case reports. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2018. Vol. 126(1). P. 31-34. doi: 10.1016/j.oooo.2017.12.014.
12. Доведені клінічні переваги при ревматичних захворюваннях. Van Dael et al., 2013; Scott, 2014; Santos-Moreno, Sanchez-Vanegas, 2019.
13. Ashton J.J., Ennis S., Mark R. Beattie Early-onset paediatric inflammatory bowel disease. 2017. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30017-2.
14. Jain A.G., Uddin M.F., Gllava I. A Rare Case of Crohn's Disease Manifesting as a Large Liver Abscess. 2018. doi: 10.7759/cureus.3758.
15. Levine A., Griffiths A., Markowitz J. Pediatric Modification of the Montreal Classification for Inflammatory Bowel Disease: The Paris Classification. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011 June 1. Vol. 17. Iss. 6. P. 1314-1321. doi: 10.1002/ibd.21493.
16. Бойко Я.Є., Чернишов В.П. Ювенільний ідіопатичний артрит: монографія. 2017. С. 9-17, 167-171.
17. Бельська О.А. Проблемні питання діагностики та лікування хвороби Крона у дітей. Київ, 2015.
18. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України; Всеукраїнська асоціація гастроентерологів. 2015. С. 16.
19. Пода О.А. Хвороба Крона у дітей: актуальні аспекти діагностики та лікування згідно з сучасними міжнародними рекомендаціям. Полтава, 2021.
20. Wang H., Shivalila C.S. One-Step Generation of Mice Carrying Mutations in Multiple Genes by CRISPR/Cas-Mediated Genome Engineering. 2013.
21. Hugot J.P., Chamaillard M., Zouali H. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. 2001.
22. Duerr R.H., Taylor K.D., Brant S.R. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. 2006.
23. Vermeire S., Louis E., Carbonez A.; Belgian Group of Infliximab Expanded Access Program in Crohn's Disease. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2002 Sep. 97(9). 2357-63. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05991.x.

Отримано/Received 10.02.2023

Рецензовано/Revised 15.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 19.02.2023 ■

Information about authors

V. Ivanova, Head of the Pediatric Department № 2 Municipal Non-profit Enterprise "Regional Clinical Children's Hospital" of the Kirovohrad Regional Council, Kropyvnytskyi, Ukraine; Assistant at the Department of Pediatrics, Neonatology and Children's Infections, Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine; e-mail: vita.gr.ivanova@gmail.com

I.G. Samoilenko, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Pediatrics, Neonatology and Children's Infections, Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine; e-mail: i.g.samoilenko@dnmu.edu.ua

T.R. Polesova, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Department of Pediatrics, Neonatology and Children's Infections, Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine; e-mail: t.r.polesova@dnmu.edu.ua

N.V. Shishkanova, department assistant, Department of Pediatrics, Neonatology and Children's Infections, Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine; e-mail: n.v.shyshkanova@dnmu.edu.ua

M.V. Miroshnichenko, department assistant, Department of Pediatrics, Neonatology and Children's Infections, Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine; e-mail: m.v.miroshnychenko@dnmu.edu.ua

O.O. Dzyuba, department assistant, Department of Pediatrics, Neonatology and Children's Infections, Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine; e-mail: o.o.dzyuba@dnmu.edu.ua

V.V. Krivosheeva, department assistant, Department of Pediatrics, Neonatology and Children's Infections, Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine; e-mail: v.v.krivosheeva@dnmu.edu.ua

M.S. Momot, laboratory assistant Department of Pediatrics, Neonatology and Children's Infections, Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine; e-mail: 22.mihaylo.momot@dnmu.edu.ua

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

V.G. Ivanova^{1,2}, I.G. Samoilenko¹, T.R. Polesova¹, N.V. Shishkanova^{1,2}, M.V. Miroshnichenko^{1,2}, O.O. Dzyuba^{1,2}, V.V. Krivosheeva¹, M.S. Momot^{1,2}

¹Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine

²Communal Non-Profit Enterprise "Regional Clinical Children's Hospital" of the Kirovohrad Regional Council, Kropyvnytskyi, Ukraine

Bilateral gonarthrosis as the onset of Crohn's disease in children: a clinical presentation

Abstract. Crohn's disease is an immune-mediated disease characterized by nonspecific granulomatous transmural inflammation with segmental damage to any part of the gastrointestinal tract with the formation of extraintestinal and systemic complications. The disease is complex, multifactorial, which lasts throughout life and affects the physical and psychological development of the individual. According to modern ideas, the occurrence of Crohn's disease is influenced by external environmental factors against the background of genetic predisposition. According to the literature, in most cases, patients with Crohn's disease complain of abdominal pain, diarrhea, unexplained anemia, fever, weight loss, or growth retardation. The classic triad of abdominal pain, diarrhea and weight loss occurs in only 25 % cases. Extraintestinal manifestations such as skin lesions, vasculitis, joint syndrome, aphthous stomatitis or para-anal lesions (anal itching, macerations, fissures, paraproctitis, fistulas) may be the first symptoms in 6–23 % of cases. The diagnosis of Crohn's disease in children is made on the basis of anamnestic and clinical data, the

results of using special research methods, including endoscopic, radiological, ultrasound, histological, spiral computer tomography, magnetic resonance imaging, as well as immunological and genetic markers. Achieving and maintaining remission can minimize psychological problems and improve patients' quality of life. A clinical case of Crohn's disease is presented, which was diagnosed in a 14-year-old child who was treated for juvenile idiopathic oligoarthritis since the age of two and had frequent bacterial and inflammatory diseases. The difficulties of diagnostic search are reflected, which are caused by various symptoms and early onset. Treatment and clinical monitoring were carried out in accordance with the international recommendations of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2021. The authors emphasize the need for dynamic clinical monitoring of the patient's condition, as well as a personalized approach to treatment.

Keywords: Crohn's disease; extraintestinal manifestations; juvenile idiopathic arthritis; genetic engineered biological therapy

ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) *Відновлення репродуктивного здоров'я*



Профілактика та лікування



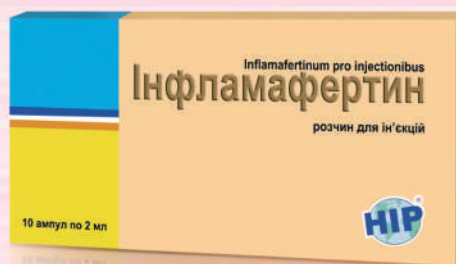
запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить не менше 5 мг інфламафертину (регуляторних пептидів, отриманих із плацентарної тканини великої рогатої худоби); допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій, хінозол. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори. Код АТХ L03A X. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Лікарський засіб має імунотропну дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокінів, впливає на регуляторну активність субпопуляцій лімфоцитів. При аутоімунноагресивних захворюваннях або синдромах зменшує прояви імунізалежного запалення, збільшує кількість CD4+/25+ та CD8+/25+ клітин, особливо рівня IL-10 у сироватці крові. Препарат має значну протизапальну та розсмоктувальну дію, зменшує інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів у вогнищі запалення. Прискорює процеси епітелізації, регенерації, попереджає розвиток спайкового процесу. Зменшення явищ набряку та спайкоутворення забезпечує попередження розвитку трубного безпліддя. За впливом на проліферативну та екскретивну фазу запалення суттєво перевищує екстракт плаценти. **Формоутворення.** Інфламафертин® – складний комплекс регуляторних пептидів, частка з яких присутня у вільному стані або у вигляді високомолекулярних білків-попередників в організмі людини та тварин, тому вивчення фармакокінетичних властивостей не є можливим. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Профілактика та лікування жіночого безпліддя, причиною якого є хронічні запальні захворювання (салінгіт, оофорит, періофорит, салінгоофорит, параметрит), а також вказаних патологічних станів, що виникають після абортів. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Жодної взаємодії не спостерігалось. **Особливості застосування.** Через потенційну можливість виникнення алергічних реакцій лікарський засіб слід з обережністю призначати особам, в анамнезі яких є відомості про схильність до алергії на тваринні білки. Бажане моніторне імунологічне спостереження при лікуванні аутоімунних захворювань. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат протипоказано застосовувати жінкам у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. **Клінічні випробування** не виявили впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводити внутрішньом'язово по 2 мл (1 ампула) через день. Усього на курс лікування – 10 ін'єкцій. При лікуванні аутоімунних системних захворювань рекомендовано після кожних 5 щоденних ін'єкцій робити 1–2-тижневі перерви. З інтервалом в 1 місяць можна повторити кілька курсів. **Діти.** Досвід застосування дітям відсутній, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Передозування.** Випадки передозування препарату не спостерігалися. **Побічні реакції.** Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігаються після 3–4-ї ін'єкції, є зміни в місці введення, включаючи гіперемію, набряк, свербіж, які пов'язують з ефектом препарату через розвиток протизапальних реакцій. У поодиноких випадках можливе підвищення температури до субфебрильної, а саме – 37–37,2 °C. Ці реакції не вимагають спеціального лікування, однак коли вони спричиняють занепокоєння, бажано припинити лікування на 3–5 днів, потім курс закінчити. Така перерва не впливає на результат лікування. Після припинення введення препарату усі побічні реакції зникають самі по собі протягом 2–5 днів. В осіб із підвищеною гіперчутливістю можливі алергічні реакції. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаківці при температурі від +2 °C до +8 °C у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Несумісність.** Несумісність не виявлена. Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 2 мл в ампулах № 10 у картонній коробці з полімерною шаруноквою вкладкою. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.immunologs.com.ua

IGP
pharm





СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

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

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

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

БУКВАМЕД
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26