

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

# Здоров'я<sup>®</sup>

## ДИТИНИ

Том 18, № 3, 2023

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС  
**95264**  
[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

**ZASLAVSKY**<sup>®</sup>  
Publishing house

Том 18, № 3, 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.

ПРОВОДИМО 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, № 3, 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, № 3, 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 20.04.2023 р., протокол № 8

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. 11,85  
Зам. 2023-сн-129. 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, № 3, 2023**

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

Subscription index 95264 (in Ukraine)



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

Managing Editor

*Kuprinenko N.V.*

Correspondence addresses

Subscription department

info@mif-ua.com

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

Advertising and Drug Promotion Department

v\_iliyina@ukr.net

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

Order of the MES from 28.12.2019 № 1643

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 20.04.2023, Protocol № 8

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 11.85.

Order 2023-ch-129. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Child's Health Journal)

www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

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

## Editorial Board

**Beketova H.V.** (Kyiv, Ukraine)

**Bolbot Yu.K.** (Dnipro, Ukraine)

**Volosovets O.P.** — Deputy Editor-in-Chief  
(Kyiv, Ukraine)

**Gnateiko O.Z.** (Lviv, Ukraine)

**Digtyar V.A.** (Dnipro, Ukraine)

**Ivanov D.D.** (Kyiv, Ukraine)

**Karimdjanov Ilkhamdjan A.** (Uzbekistan)

**Kramarov S.O.** (Kyiv, Ukraine)

**Krivopustov S.P.** (Kyiv, Ukraine)

**Kryuchko T.A.** (Poltava, Ukraine)

**Lezhenko G.O.** (Zaporizhzhia, Ukraine)

**Ovcharenko L.S.** (Zaporizhzhia, Ukraine)

**Omelchenko L.I.** (Kyiv, Ukraine)

**Khaitovych M.V.** (Kyiv, Ukraine)

**Chernyshova O.Ye.** (Lyman, Ukraine)

**Guggenbichler J. Peter** (Germany)

**Landrigan Philip J.** (USA)

**Valenta Rudolf** — Deputy Editor-in-Chief  
(Austria)

**Vasylyeva Tetyana L.** (USA)

**Yulish Yevgeniy I.** — Deputy Editor-in-Chief  
(Israel)

## Academic Advisor

**Antipkin Yu.H.** (Kyiv, Ukraine)

**Aryayev M.L.** (Odesa, Ukraine)

**Berezhny V.V.** (Kyiv, Ukraine)

**Bondarenko I.M.** (Dnipro, Ukraine)

## Executive Secretary

**Babych V.L.** (Dnipro, Ukraine)

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

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

## Зміст

## Оригінальні дослідження

Волосовець О.П., Виговська О.В., Кривопустов С.П.,  
Мозирська О.В., Ємець О.В., Волосовець А.О.,  
Wojciech Feleszko

Проблеми надання медичної допомоги дітям  
України внаслідок російської агресії..... 9

Манько Ю.А., Сміян О.І., Лобода А.М., Попов С.В.,  
Січненко П.І., Васильєва О.Г., Сміян К.О.,  
Висоцький І.О., Алексахіна Т.О.

Хронічний тонзиліт у підлітків: клінічні особливості  
та роль ультразвукової діагностики  
в північному регіоні України ..... 14

*Fuculița D.F.*

Роль риноманометрії в оцінці ефективності  
лазерохірургічного лікування в дітей  
із хронічним гіпертрофічним ринітом..... 18

Абатуров О., Нікуліна А.

Генетично детермінована рецепція вітаміну D  
при метаболічно нездоровому ожирінні в дітей... 22

Леженко Г.О., Захарченко Н.А.

Прогнозування хронізації запальних  
захворювань сечовидільної системи в дітей..... 29

Волосовець Т.М., Дікова І.Г., Мозирська О.В.,  
Слюсар Н.А.

Поширеність карієсу в педіатричних хворих  
на atopічний дерматит ..... 36

Каримджанов І.А., Закірова У.І., Ісраїлова Н.А.,  
Содікова Н.Б.

Наукове обґрунтування підходів  
до фізичної реабілітації дітей із рецидивною  
бронхообструкцією ..... 40

Макєєва Н.І., Коваль В.А., Кондратиук Т.О.,  
Горбач Т.В.

VEGF-A як маркер ендотеліальної дисфункції  
в дітей із гострою лімфобластною лейкемією  
та легеневиими ускладненнями ..... 45

Дитятковський В.О.

Асоціація однонуклеотидних варіантів гена  
орсомукоїд-1-подібного білка 3  
з фенотипами atopічного маршу в дітей..... 52

Серякова І.Ю.

Значення маркера S100β у дітей  
із COVID-19..... 58

## Contents

## Original Researches

O.P. Volosovets, O.V. Vyhovska, S.P. Kryvopustov,  
O.V. Mozyrska, O.V. Yemets, A.O. Volosovets,  
Wojciech Feleszko

Problems of providing medical care to children  
of Ukraine as a result of russian aggression..... 9

Yu.A. Manko, O.I. Smiian, A.M. Loboda, S.V. Popov,  
P.I. Sichnenko, O.G. Vasylieva, K.O. Smiian,  
I.Yu. Vysotsky, T.O. Aleksakhina

Chronic tonsillitis in adolescents:  
clinical features and the role of ultrasound  
diagnosis in the northern region of Ukraine..... 14

*D.F. Fuculița*

The role of rhinomanometry in evaluating  
the effectiveness of laser surgical treatment  
in children with chronic hypertrophic rhinitis..... 18

A. Abaturov, A. Nikulina

Genetically determined vitamin D reception  
in metabolically unhealthy obesity in children ..... 22

H.O. Lezhenko, N.A. Zakharchenko

Prediction of the chronicity of inflammatory  
diseases of the urinary system in children..... 29

T.M. Volosovets, I.G. Dikova, O.V. Mozyrska,  
N.A. Slyusar

Prevalence of dental caries in pediatric patients  
with atopic dermatitis ..... 36

I.A. Karimdzhanov, U.I. Zakirova, N.A. Israilova,  
N.B. Sodikova

Scientific substantiation of approaches  
to physical rehabilitation of children  
with recurrent bronchial obstruction ..... 40

N.I. Makieieva, V.A. Koval, T.A. Kondratiuk,  
T.V. Gorbach

Serum VEGF-A as a marker of endothelial  
dysfunction in children with acute lymphoblastic  
leukemia and pulmonary complications..... 45

V.O. Dytiatkovskiy

Association of single-nucleotide variants  
of the orsomucoid-1-like protein 3 gene  
with phenotypes of atopic march in children ..... 52

I. Seriakova

The value of the S100β marker in patients  
with COVID-19..... 58

# ЦЕТРИЛЕВ НЕО

новий препарат проти симптомів алергії



Протиалергічний засіб

**ЦЕТРИЛЕВ НЕО**

CETRILEV NEO

Левоцетиризину дигідрохлориду 5 мг  
Levocetirizine dihydrochloride 5 mg

euro  
Lifecare

10 таблеток  
tablets



## Алергію, наче лев, подолає ЦЕТРИЛЕВ!\*



**Безпечність:** дозволено дітям з 6 років

**Могутність:** усуває різні прояви алергії

**Зручність:** одна таблетка на добу



Інструкція із застосування лікарського засобу. \*Кузнєцова Л.В., Літус В.І., Літус А.І. Порівняльна оцінка антигістамінних лікарських засобів на основі сучасних методів діагностики. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Kilmek. L Drugs Today 2009, 45 (3):213-215. РП МОЗ України № ІА/15063/01/01. Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціальних семінарах, конференціях з медичної тематики або для розміщення в наукових фахових виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Повна інформація про застосування та повний перелік протипоказань і побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування препарату.

euro  
Lifecare  
Caring for your Life

\* Матеріал готується за матеріалами журналу «Здоров'я» (у журналі «Здоров'я») за авторством редакції журналу «Здоров'я». Інструкція до застосування лікарського засобу.

Корнійчук О.П., Тимчук І.В., Павлій С.Й., Конечний Ю.Т. Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги, у дітей в Україні протягом 2009–2021 років ..... 65	O.P. Korniychuk, I.V. Tymchuk, S.Y. Pavliy, Y.T. Konechnyi Healthcare-associated infections in children in Ukraine during 2009–2021..... 65
--	--

## Лікарю, що практикує

Чистик Т. Алергічний риніт у дітей: що потрібно знати педіатру? ..... 70
Снісарь В.І., Єгоров С.В. Присутність батьків у педіатричному відділенні інтенсивної терапії ..... 73

## Огляд літератури

Волянська Л.А., Бурбела Е.І., Косовська Т.М., Перестюк В.О., Боярчук О.Р. Значення вітаміну D у перебігу SARS-CoV-2- інфекції та long COVID у дітей (огляд літератури) ..... 79
---

## Випадок із практики

Мальська А.А., Куриляк О.Б., Ялинська Т.А., Стогова О.В. Уроджена вада серця — аортопульмональне вікно: особливості діагностики в дітей раннього віку ..... 85
Годяцька К.К., Мавропуло Т.К., Бордій Т.А., Аліфанова С.В., Дорошенко В.Ф., Чергінець Л.М. Атиповий гемолітико-уремічний синдром: клінічний випадок у дитячому віці ..... 91

## Теоретична медицина

Абатуров О.Є., Бабич В.Л. Роль мікроРНК у розвитку захворювань печінки. Частина 2 ..... 96
--

## Practicing Physician

T. Chistyk Allergic rhinitis in children: what does a pediatrician need to know? ..... 70
V.I. Snisar, S.V. Egorov Parental presence in the pediatric intensive care unit..... 73

## Review of Literature

L.A. Volianska, E.I. Burbela, T.M. Kosovska, V.O. Perestyuk, O.R. Boyarchuk The role of vitamin D in the course of SARS-CoV-2 infection and long COVID in children (literature review)..... 79
--

## Case Report

A.A. Malska, O.B. Kuryliak, T.A. Yalynska, O.V. Stogova Congenital heart defect — aortopulmonary window: diagnostic features in infants..... 85
K.K. Hodiatska, T.K. Mavropulo, T.A. Bordij, S.V. Alifanova, V.F. Doroshenko, L.M. Cherhinets Atypical hemolytic uremic syndrome: a pediatric case report ..... 91

## Theoretical Medicine

A.E. Abatur, V.L. Babych The role of microRNA in the development of liver diseases. Part 2..... 96
--





## 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](http://www.bookvamed.com.ua)

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

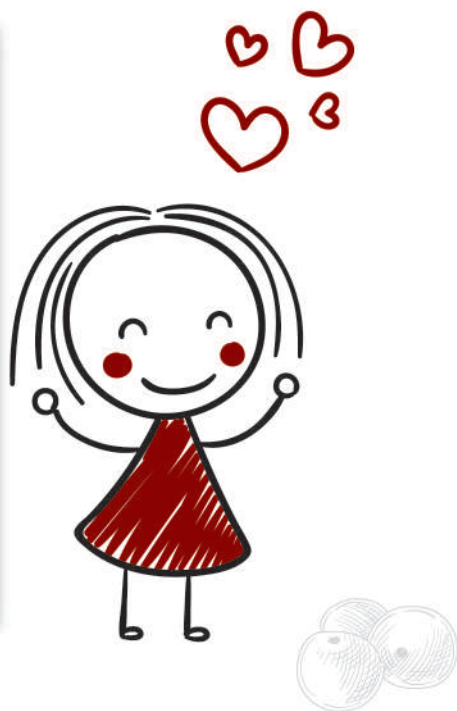
UroPak-36

# 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<sup>[1]</sup>



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 № 602-123-20-3/17882 від 17.04.2018.



2020 ВИБІР  
2019 СПОЖИВАЧА  
2018

2022 КОМПАНІЯ  
2020 РОКУ  
2019

ПІДПРИЄМСТВО  
ГАРАНТ 2021

UDC 616-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1578>O.P. Volosovets<sup>1</sup>, O.V. Vyhovska<sup>1</sup>, S.P. Kryvopustov<sup>1</sup>, O.V. Mozyrska<sup>1</sup>, O.V. Yemets<sup>1</sup>,  
A.O. Volosovets<sup>2</sup>, Wojciech Feleszko<sup>3</sup><sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine<sup>3</sup>Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

## Problems of providing medical care to children of Ukraine as a result of russian aggression

**Abstract. Background.** The russian aggression in Ukraine has caused numerous casualties among civilians, including children. Military actions lead directly or indirectly to increased morbidity in adults and children and to chronic stress, especially in children. The purpose of this research was to analyze the problems of providing medical assistance to the children of Ukraine who are suffering from the russian invasion. **Materials and methods.** We have used the official statistical and own data for 2022–2023. **Results.** Currently, more than 7.5 million Ukrainian children are suffering from the war, not only due to physical injuries but also violations of their mental and psycho-emotional state. A special problem for Ukrainian paediatricians at the beginning of 2023 was an increase in the incidence of acute respiratory diseases, COVID-19 and stress disorders in children due to a shortage of medical personnel and infrastructure. Also, in conditions of limited access to medical care and medicines, it is necessary to pay attention to chronic diseases, in particular, asthma and other allergic diseases. Paediatricians from the departments of the Bogomolets National Medical University provided voluntary assistance to children in frontline regions. **Conclusions.** In the new conditions of warfare, where civilians and life support infrastructure have become the target of armed attacks, children have become the most vulnerable group. The issues of restoration of full medical care for children, including emergency and urgent care, provision with doctors of certain paediatric specialties, full supply of medicines and medical devices, and restoration of destroyed medical infrastructure remain extremely relevant to the health system in the frontline and liberated areas.

**Keywords:** Ukraine; children; russian aggression; medical care

### Introduction

A full-scale russian invasion of the territory of the sovereign European state of Ukraine has been underway for more than a year. Russian aggression in Ukraine has resulted in numerous civilian casualties, including children. Military actions lead directly or indirectly to increased morbidity and chronic stress in adults and children, especially children. Currently, more than 7.5 million Ukrainian children are suffering from the war, not only due to physical injuries but also violations of their mental and psycho-emotional state. The following is an update and description of the problems of providing medical care to children in Ukraine suffering from the multifactorial effects of war.

**The purpose.** The main purpose of this research was to analyze the problems of providing medical assistance to children in Ukraine who are suffering from the past wars.

### Materials and methods

We have used official statistical and own data for 2022–2023. These data were analysed using systemic approach and statistical epidemiological analysis.

### Results

According to the Prosecutor General of Ukraine (<https://www.gp.gov.ua>), since the beginning of the full-scale invasion by russia, 467 children are reported missing,

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

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

Для кореспонденції: Волосовець Олександр Петрович, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: volosovets@ukr.net

For correspondence: Oleksandr Volosovets, Corresponding Member of NAMNU, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: volosovets@ukr.net

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

464 children have already been killed and 944 wounded as a result of shelling of civilian Ukrainian towns and villages. These figures are far from definitive, as they are still being compiled in areas of active hostilities, temporarily occupied and liberated areas.

In addition, official sources report the forced deportation of Ukrainian children to Russia or Belarus, which has already affected more than 13,899 children. This action is linked to the forced change of citizenship [1].

The main challenges facing Ukrainian paediatrics today are not only the war, but also the ongoing COVID-19 pandemic, the threat of outbreaks of new and known infectious diseases, an increase in the incidence and prevalence of other childhood illnesses, particularly behavioural and mental disorders, and the consequent growing need of the child population for affordable and quality health care [2, 3].

More than 9 million Ukrainians are already refugees in their own country. According to the United Nations High Commissioner for Refugees, 4.7 million Ukrainians have gone abroad, including at least 2 million children [4, 5]. One and a half million Ukrainian citizens and children have taken refuge in Poland [6]. The Ukrainian people will always be grateful for help.

The physical and mental health of more than 3 million children who have become internally displaced, losing their homes and schools, often separated from their parents, friends and pets, is another painful issue for us today. In winter, Russia does not stop its rocket and bomb attacks on Ukraine's critical infrastructure, trying to deprive Ukrainians of light, heat and water during the cold season. This is especially true for hospitals, which need energy stability and autonomy to ensure uninterrupted medical care.

During the year of aggression, Russia carried out at least 707 attacks on Ukrainian medical infrastructure, with an average of two attacks a day on the health system since February 24, 2022, including the bombing of hospitals, the torture of doctors and the shelling of emergency medical vehicles. Relevant data is provided in the study "Hospitals under the crosshairs: how Russia destroyed the health care system of Ukraine during the year", published on 22 February by EyeWitness to Atrocities, Insecurity Insight, Media Initiative for Human Rights and the Ukrainian Healthcare Centre [7].

According to the documents, more than a third of all recorded attacks on the health care system in the world in 2022 were committed in Ukraine during the Russian invasion. At the same time, the report emphasizes that the attacks by the Russian Federation on the Ukrainian health care system during this period are notable for their scale and brutality.

As a result of the aggressor's 292 attacks in Ukraine, 218 hospitals and outpatient facilities were completely damaged or destroyed (Fig. 1). In this way, every tenth Ukrainian health care facility was damaged. The medical infrastructure of the Luhansk, Donetsk, Kharkiv, Chernihiv and Kyiv regions suffered the most from the aggressor's actions [7, 8].

Eighty-six attacks on medical workers were recorded, resulting in the deaths of at least 106 medics, 33 of whom died on the job, and 52 injured [8]. It must be said that in the frontline regions, an extremely difficult situation has developed with regard to the provision with medical personnel, which, together with the above-mentioned factors, definitely affects the availability and quality of medical care for children and adults. At present, the situation in the frontline regions has definitely worsened due to the transfer of medical staff to other regions of Ukraine and their emigration. This



**Figure 1. A children's hospital in Mariupol was destroyed as a result of a Russian airstrike ([www.pravda.com.ua/news/2022.03.9.7329805](http://www.pravda.com.ua/news/2022.03.9.7329805))**

calls for special measures to ensure medical care for children in these conditions, namely volunteering and sending medical staff to work in these regions on a temporary basis.

Paediatricians from the departments of the Bogomolets National Medical University in Kyiv are also involved in volunteer work. They travel to the frontline regions to examine and treat children whose families have not been able to evacuate for one reason or another. An essential part of this work is providing humanitarian aid (food, clothing, medicines, nursing supplies) in conditions of ongoing hostilities. Complex cases and work with children who have suffered as a result of Russian aggression are the subject of our collaboration with paediatricians from Medical University of Warsaw.

Virtual telemedicine has become an important part of the work of Ukrainian doctors, especially in the frontline and liberated areas where there is no access to the usual wide range of specialists. Advice is provided on bomb injuries, burns, children's illnesses and nutritional problems. For example, the Department of Paediatrics at Bogomolets National Medical University in Kyiv has set up a unique Telegram channel to provide online advice to sick children.

According to the Ukrainian government, more than 800,000 homes have been damaged or destroyed in the country since the start of the war, and thousands of people are now living either in dormitories or in destroyed homes without the necessary protection from the harsh cold. As we have seen, the use of wood as a fuel by the population out of necessity increases the risk of respiratory disease in children and carbon monoxide poisoning in entire families.

Another serious threat to public health is the problem of immunisation. Given the low level of vaccination of the

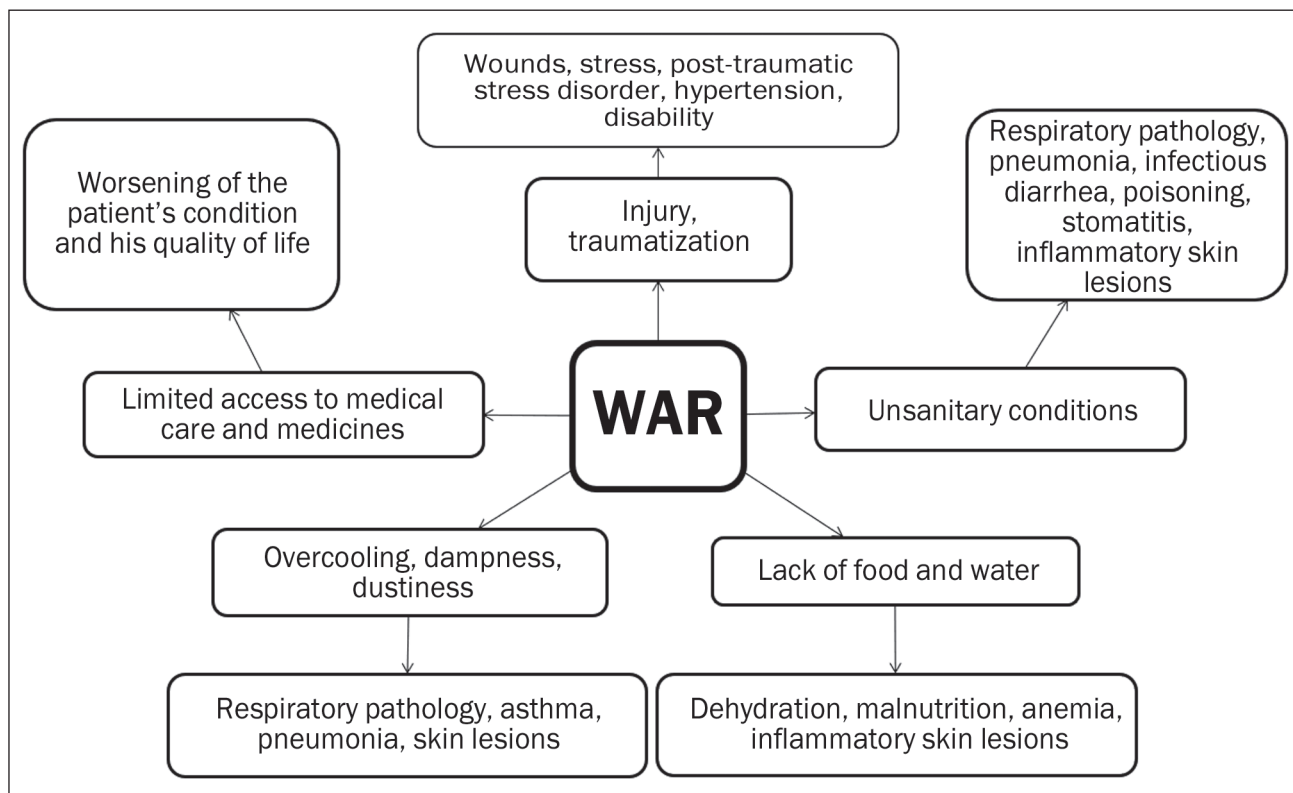
Ukrainian population against COVID-19 and other infectious diseases, currently less than 80 %, and the fact that many children have not received routine vaccinations due to the war, an epidemic of measles and diphtheria is expected soon.

From October 2022 to March 2023, there are significant power and heat disruptions caused by missiles targeting critical civilian infrastructure and energy sources. As a result of the energy disruptions, online education will be denied, so children will return to physical schooling. During air raid alerts, students are forced to stay in the basements of schools that have been converted into temporary shelters. In Kyiv alone, we have seen that during air raids and shelling, up to 200–400 schoolchildren can be housed in such rooms for 1–5 hours at a time, depending on the duration of the air raid. As a result, we are already seeing an increase in acute viral respiratory infections, asthma exacerbations and panic attacks in children.

In addition to the typical paediatrician visits at this time of year in the frontline areas, associated with fever, cough and other symptoms of acute respiratory infection, up to a third of the children we interviewed complained of chronic gastrointestinal symptoms and chronic abdominal pain, probably related to nutritional factors, mainly lack of regular meals and access to hot food (Fig. 2).

The situation with regard to dental care for children has deteriorated, resulting in an increase in the prevalence of tooth decay (more than 70 % of cases) and allergic lesions of the oral mucosa, which may be linked to the irrational and poor quality of food in wartime conditions, hypovitaminosis and a polluted environment.

We also focused on chronic diseases, particularly asthma and other allergic diseases. Among the children seen in the



**Figure 2. The impact of the consequences of war on children's health**

refugee centres, we noted a significant deterioration in the health status of those with asthma, most likely due to the following reasons:

- internally displaced persons have difficult access to health care and poor disease surveillance. In particular, in many regions these children do not have access to a paediatric allergist, diagnostic procedures (spirometry, peak flowmetry, allergy testing);

- difficult access to medicines and inhalers. Younger children receive inhalation therapy through a nebuliser at home. With no other means of inhalation and no electricity, these children do not receive treatment, which is life-threatening;

- staying in a crowded room contributes to being infected with the virus;

- staying in the basement — the shelter promotes sensitisation to mould and pets in people who are susceptible, and aggravates allergies in children who are already sensitised;

- exposure to combustion products, chemical emissions;

- prolonged stay in cold rooms became a heavy burden with the onset of cold, wet weather combined with Russian missile strikes on civilian infrastructure and energy supply facilities, and lack of heating in homes.

Significant harm also occurs in the care of children with chronic illnesses due to limited access to specialised care and diagnostic procedures, and limited access to medicines and inhalers. Younger children who receive inhalation therapy at home with a nebuliser cannot receive it due to lack of electricity. We have observed that children in basement shelters are more likely to be exposed to unwanted allergens, and that exposure to smoke from chemical explosions and emissions aggravates symptoms of pre-existing chronic diseases.

Unfortunately, medical information about children is often lost when families with children are evacuated from areas of active hostilities. As a result, when working with chronically ill children, the only information available to make clinical decisions is the words of their parents or guardians.

Failure to meet a child's basic needs for food, exercise, warmth and care leads to rapid exhaustion of their physical and mental capabilities. It slows down physical development while artificially accelerating the mental process of growing up. As a result of the war, the child loses its childhood. And this cognitive-physical dissonance destroys the child's "cocoon of safety". It leads to several negative health consequences because the child is not ready to accept such a cruel reality. More than 50 % of the Ukrainian children we interviewed during the bombing visits suffer from some form of depression and require psychological treatment.

Such exhaustion leads to both psychological disorders (post-traumatic stress disorder, neuroses, accentuations, impaired productive communication with the world) and various psychosomatic disorders (reduced cognitive functions, somatoform autonomic disorders, etc.).

This confirms our earlier observations in 2020 in the eastern regions of Ukraine, where hostilities have been ongoing since 2014. We found higher rates of both prevalence and incidence of epilepsy, infectious diseases, respiratory

diseases, bronchial asthma, pneumonia, cardiovascular diseases and cancer than the national rates. It should be noted that children from the zone of armed conflict in the Donetsk and Luhansk regions had higher rates of both prevalence and incidence of mental and behavioural disorders than national ones ( $p < 0.05$ ) [9]. Children living in the frontline zone, suffering from constant Russian shelling, lack of food, heating, communication and education, begin to perceive the situation as normal on a subconscious level, with a corresponding change in emotional reactions due to their regression [10].

We believe it is a consequence of the constant stress these children are under as a result of the ongoing war. This could manifest itself in the form of non-psychotic mental disorders, primarily disorders of psychological development, autism spectrum disorders and epilepsy.

In the conditions of a shortage of medical personnel, equipment and medicines, all of the above requires significant efforts of the medical care system of Ukraine in order to preserve the health of children who are suffering due to the ongoing war.

## Conclusions

In the new conditions of warfare, where civilians and life support infrastructure have become the target of armed attacks, children have become the most vulnerable group.

A rapid increase in the incidence of respiratory pathology and stress disorders at the beginning of 2023 may become a special problem for Ukrainian paediatricians. The issues of restoration of full medical care for children, including emergency and urgent care by doctors of certain paediatric specialties, full supply of medicines and medical products, and restoration of the destroyed medical infrastructure remain extremely relevant for the health care system in the frontline and liberated areas.

## References

1. 1,700,000 children became victims of the war in eastern Ukraine — international organization. Available from: [http://ipress.ua/news/zhertvamy\\_viny\\_ny\\_na\\_shodi\\_ukrainy\\_staly\\_1\\_milyon\\_700\\_tysyach\\_ditey\\_mizhnarodna\\_organizatsiya\\_153491.html](http://ipress.ua/news/zhertvamy_viny_ny_na_shodi_ukrainy_staly_1_milyon_700_tysyach_ditey_mizhnarodna_organizatsiya_153491.html) (in Ukrainian).
2. Vyhov's'ka O.V., Volosovets' O.P., Kryvopustov S.P. Today's pediatricians: scientific and practical materials. Conference with international participation, dedicated to the International Day of Pediatrics and Day of Medical Faculty 3, Kyiv, November 18–21, 2022. Kyiv: Bogomolets National Medical University, 2023. 116–119 (in Ukrainian).
3. Antypkin Yu.G., Lapshyn V.F., Umanets T.R., Kaminska T.M., Banadyha N.V. et al. Analysis of the COVID-19 prevalence among children in Ukraine during the first year of the pandemic. *Child's Health*. 2023. 18(1). 1–5. doi: 10.22141/2224-0551.18.1.2023.1551 (in Ukrainian).
4. Kidnapping and Russification of children from the occupied territories: how the OSCE responds to Russia's war crimes. Available from: <https://www.radiosvoboda.org/a/vykradennya-ditey-rusyfikatsiya-viy-na-rosiya-obsye/32257247.html> (in Ukrainian).
5. UNICEF. Nearly 37 million children displaced worldwide — highest number ever recorded. Available from: <https://www.unicef.org/press-releases/nearly-37-million-children-displaced-worldwide-highest-number-ever-recorded>.
6. Refugees from Ukraine registered for Temporary Protection or similar national protection schemes in Europe. Available from: <https://data.unhcr.org>.

org/en/situations/ukraine#\_ga=2.228732760.514168680.1646989952-176134281.1646551413.

7. During the year of the war, the russian federation carried out more than 700 attacks on medical facilities. Available from: <https://www.dw.com/uk/za-rik-vijni-rf-zdijsnila-ponad-700-atak-na-medicni-obekti-ukraini/a-64788385?maca=ukr-rss-ukrmet-ukr-all-3816-xml> (in Ukrainian).

8. Lyashko V. Since the beginning of the invasion of the russian federation, 106 Ukrainian medics have died, 33 of them in the workplace. Available from: <https://interfax.com.ua/news/pharmacy/893417.html> (in Ukrainian).

9. Volosovets O.P., Kryuchko T.O., Chernyshova O.E., Volosovets A.O., Trachuk L.E. et al. Changes in the morbidity and prevalence of mental and behavioral disorders of children living in the warzone in eastern Ukraine. *World of Medicine and Biology*. 2021. 2(76). 12-17. doi: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-12-17.

10. Pokhilko D.S. Children and war. Available from: <http://repositcsc.nuczu.edu.ua/bitstream/123456789/4865/1/%D0%94%D1%96%D1%82%D0%B8%20%D1%82%D0%B0%20%D0%B2%D1%96%D0%B9%D0%BD%D0%B0.pdf> (in Ukrainian).

Received 10.04.2023

Revised 19.04.2023

Accepted 27.04.2023 ■

#### Information about authors

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

O.V. Vyhovska, MD, PhD, Professor at the Department of Children's Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1978-9817>

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

O.V. Mozyrska, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University; tel. +38067 901 81 08; e-mail: elenmoz85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

O.V. Yemets, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9453-8199>

A.O. Volosovets, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Emergency Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5225-1480>

Wojciech Feleszko, Profesor, Head of the Department of Pediatric Pneumology and Allergy, Medical University of Warsaw, Poland; <https://orcid.org/0000-0001-6613-2012>

**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.

**Authors' contribution.** *Oleksandr Volosovets* — work concept and design, data collection and analysis, responsibility for statistical analysis, writing the article, critical review, final approval of the article; *Oksana Vyhovska* — work concept and design, writing the article; *Sergii Kryvopustov* — data collection and analysis, writing the article; *Olena Mozyrska*, *Oksana Yemets* — data collection and analysis, responsibility for statistical analysis; *Anton Volosovets* — writing the article, final approval of the article; *Wojciech Feleszko* — work concept and design, critical review, final approval of the article.

**Information about funding.** This study was funded from the state budget. This work was carried out within the framework of the Research and Development Program of the Department of Pediatrics 2 of Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine "Peculiarities of the clinical course and treatment of asthma in children with overweight and obesity" (2020–2022, state registration number 0120U100804).

Волосовець О.П.<sup>1</sup>, Виговська О.В.<sup>1</sup>, Кривоустов С.П.<sup>1</sup>, Мозирська О.В.<sup>1</sup>, Ємець О.В.<sup>1</sup>, Волосовець А.О.<sup>2</sup>, Wojciech Feleszko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

<sup>3</sup>Варшавський медичний університет, м. Варшава, Польща

### Проблеми надання медичної допомоги дітям України внаслідок російської агресії

**Резюме.** **Актуальність.** Російська агресія призвела до численних жертв серед мирного українського населення, зокрема дітей. Військові дії прямо або опосередковано призводять до зростання захворюваності дорослого й дитячого населення, хронічного стресу, особливо в дітей, що не має рішення. **Метою** цього дослідження є аналіз стану та проблем надання медичної допомоги дітям України, які найбільше страждають від багатofакторних наслідків війни. **Матеріали та методи.** Використані дані офіційної статистики та власні дані спостережень за період 2022–2023 років. **Результати.** Нині понад 7,5 мільйона українських дітей потерпають від війни не лише через тілесні ушкодження і хвороби, а й порушення психічного та психоемоційного стану. Особливою проблемою для українських педіатрів на початку 2023 року стало зростання захворюваності дітей на гостру респіраторну патологію, COVID-19 та стресові розлади в умовах дефіциту медичного персоналу та інфраструктури. Також за обмеженої доступності до медич-

ної допомоги й ліків необхідно приділяти увагу хронічним захворюванням, зокрема астмі та іншим алергічним захворюванням. У волонтерській допомозі дітям прифронтових регіонів беруть участь педіатри кафедр Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. **Висновки.** У нових умовах ведення війни, коли об'єктами збройних нападів росіян є цивільні особи та інфраструктура життєзабезпечення, діти стали найбільш вразливою групою. Питання відновлення повноцінної медичної допомоги дітям, у тому числі екстреної та невідкладної, забезпеченість лікарями певних педіатричних спеціальностей, повного забезпечення медикаментами та виробами медичного призначення, відновлення зруйнованої медичної інфраструктури залишаються надзвичайно актуальними для системи охорони здоров'я прифронтової та звільненої території.

**Ключові слова:** Україна; діти; російська агресія; медична допомога

## Chronic tonsillitis in adolescents: clinical features and the role of ultrasound diagnosis in the northern region of Ukraine

**Abstract. Background.** Chronic tonsillitis is the most common disease among children and adolescents in the structure of pathology of the ENT organs. Untimely diagnosis and irrational treatment lead to decompensation of chronic tonsillitis and the development of lesions of many organs and systems of the child's body of tonsillogenic origin. The aim of the work was to study the clinical features and ultrasound changes of the palatine tonsils in adolescents with chronic tonsillitis. **Materials and methods.** We have examined 47 children aged 13 to 17 years suffering from chronic tonsillitis: group I — 27 patients with compensated chronic tonsillitis, group II — 20 patients suffering from decompensated chronic tonsillitis. The control group consisted of 16 practically healthy children, representative in terms of age and gender. We used clinical methods, ultrasonography of the palatine tonsils, and statistical methods. The study was approved by the Institutional Bioethics Committee and it conforms to the principles outlined in the Declaration of Helsinki. **Results.** According to the results of an ultrasound examination of the palatine tonsils in children with chronic tonsillitis, the main changes were an increase in their transverse dimensions by more than 15 mm, deepening of lacunae, thickening of the capsule, fibrous changes. In addition, in patients with tonsillogenic lesions of the cardiovascular system and a decompensated form of chronic tonsillitis, the pathological signs of the disease according to ultrasound were more significant and were manifested by unclear contours, increased echogenicity, heterogeneous hyperechoic structure, diffuse fibrous and cystic changes of the palatine tonsils. **Conclusions.** Ultrasonography of the palatine tonsils is a non-invasive, painless, accessible and informative method for studying the structure of the tonsils in normal and pathological conditions. It allows for a more thorough assessment of their changes in compensated and decompensated forms of chronic tonsillitis.

**Keywords:** children; ultrasonography; tonsillitis; palatine tonsils

### Introduction

Chronic tonsillitis represents a significant share in the structure of childhood and adolescent diseases and ranges from 20 to 43 %. Despite the improvement and optimization of diagnostic and treatment algorithms for chronic tonsillitis, the frequency of this pathology among children and adolescents has increased by more than 1.5 times in recent years [2].

The development of a chronic inflammatory focus in the tonsils is facilitated by a decrease in the immunological reactivity of the body, allergic factors, disturbances in ecology and nutrition, changes in biological processes in

the palatine tonsils [3, 4]. Favorable anatomical and topographical prerequisites for the chronicity of the inflammatory process are: narrow and/or deep lacunae, slit-like passages, cicatricial changes after inflammation, the state of the receptor apparatus [2, 5, 6]. It should be noted that the pathological process in the tonsils develops with the involvement of all its structures. In addition, the replacement of lymphoid tissue that functions as a connective tissue and the development of pathological microflora in the lacunae leads to the formation of a chronic focus of infection and a decrease in both local and systemic immunity of the child's body [7, 8].



The palatine tonsils have become a reservoir of infection where it can spread throughout the body. It can be the cause of tonsillogenic damage to organs and systems, which, in turn, suppresses immunity and leads to the development of chronic tonsillitis decompensation. In this way, a vicious cycle is formed [9, 10].

Chronic tonsillitis is dangerous due to complications associated with the generalization of infection and toxic effects on the body. These include paratonsillar abscesses, lesions of the kidneys, joints, heart and blood vessels. Thus, the inflammatory process in the tonsils has a toxic, allergic and reflex effect on the organs and systems of the child's body [11].

There are not many diagnostic methods we can use in this case, but one of the available and informative ones is ultrasound. The main advantages of ultrasound examination are high informativeness, non-invasiveness, safety for children's body, painlessness; it can be used at any age. The use of ultrasound examination of the tonsils in children with chronic tonsillitis is a supplement to the visual examination and it allows to determine the condition of the tonsil tissues, the presence of cysts or scar changes [12, 13].

Therefore, the study of ways to improve the diagnosis of chronic tonsillitis in children is extremely relevant at the current stage.

**The purpose of the work** was to study the clinical features and ultrasound changes of the palatine tonsils in adolescents with chronic tonsillitis.

## Materials and methods

The study involved 47 children aged 13 to 17 years (25 girls and 22 boys) suffering from chronic tonsillitis. They were examined to study the clinical features of the course of chronic tonsillitis and the condition of the palatine tonsils according to the ultrasound examination. Patients were divided into two groups: group I — 27 children with compensated chronic tonsillitis, group II — 20 patients suffering from decompensated chronic tonsillitis. The control group consisted of 16 practically healthy children, representative in terms of age and gender. The state of compensation was assessed taking into account the child's well-being, the presence of complaints and damage to other organs and systems of tonsillogenic origin. The state of decompensation was estimated by the presence of not only local signs of chronic tonsillitis, but also persistent low fever, tonsillocardial syndrome, secondary cardiomyopathy, exacerbations of chronic tonsillitis more than three times a year for two years.

All children underwent a general clinical examination and ultrasonography of the palatine tonsils. Ultrasound examination of the palatine tonsils was performed on a Toshiba Nemio 5500 device; a linear sensor of 7–10 MHz was used. During the examination, the child was in a supine position. The ultrasound sensor was placed in the middle of the angle of the mandible, the landmarks were the submandibular glands, m.digastricus, m.stylohyoideus. The scanning plane was directed at an angle of 30–60° to the horizontal plane in order to cut the tonsil as much as possible.

The standard computer system Microsoft Excel (2007), adapted for medical and biological research, was used for statistical processing of the results. Average values are presented as  $M \pm m$ . The Student-Fisher (t) parametric method

was used to estimate the difference between the average values of independent samples.

The study was approved by the Institutional Bioethics Committee and it conforms to the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

## Results

There were some clinical symptoms of chronic tonsillitis in children of both study groups such as general weakness, discomfort and pain when swallowing, purulent smell from the oral cavity. In addition, patients with decompensated chronic tonsillitis had frequent exacerbations of chronic tonsillitis (more than three times a year for two years) in 70 % of cases, long-term low-grade fever (body temperature of 37.1–37.30 °C) in 45 %, as well as clinical signs of secondary cardiomyopathy (pain in the area of the heart of various nature and severity, general weakness, fatigue and shortness of breath during physical exertion, headaches, dizziness, palpitations, heart failure, changes in heart activity according to electrocardiography) — in 85 % patients.

During the examination, local signs of chronic inflammation of the palatine tonsils were found in patients with chronic tonsillitis of both groups. Thus, hyperemia of the mucous membrane of the posterior pharyngeal wall and palatine tonsils was found in 85 % of children of both groups, hyperemia of the anterior palatine arches (Guise's symptom) in  $55.56 \pm 9.75$  % and  $50.00 \pm 11.47$  % in groups I and II, respectively, cicatricial adhesions between tonsils and palatine arches in  $44.44 \pm 9.75$  % and in  $90.00 \pm 6.88$  % ( $p < 0.05$ ), expanded and deepened lacunae with pathological purulent content in  $51.85 \pm 9.80$  % and  $80.00 \pm 9.18$  % ( $p < 0.05$ ), swelling of the upper corner formed by anterior and posterior arches (Zak's symptom) in  $48.15 \pm 9.80$  % and  $45.00 \pm 11.41$  %, roller-like thickening of the edges of the upper anterior and posterior arches (Preobrazhensky's symptom) in  $29.63 \pm 8.96$  % and  $60.00 \pm 11.24$  % of cases ( $p < 0.05$ ), respectively. In addition, tonsil hypertrophy degree I was observed in  $33.33 \pm 9.25$  % and  $15.00 \pm 8.19$  % ( $p < 0.05$ ) of patients of groups I and II, respectively, degree II — in  $55.56 \pm 9.75$  % and  $60.00 \pm 11.24$  %, and degree III — in  $40.00 \pm 11.24$  % of patients of only group II ( $p < 0.05$ ).

The ultrasound examination in practically healthy children visualized tonsils of medium echogenicity, they had a transverse size of up to 15 mm, an oval shape, clear contours, a homogeneous structure, the lacunae were not deepened, with no pathological content.

Pathological changes of the palatine tonsils, according to ultrasound examination in chronic tonsillitis, differed in patients of groups I and II.

Thus, in children with compensated chronic tonsillitis, the tonsils on the echogram had an average echogenicity ( $88.89 \pm 6.16$  %), clear contours and a homogeneous structure ( $92.59 \pm 5.01$  %), a transverse size of 15–20 mm ( $85.19 \pm 6.97$  %). In addition, there were isolated fibrous changes ( $48.15 \pm 9.80$  %), deepening of lacunae up to 2 mm ( $85.19 \pm 6.97$  %) and thickening of the tonsillar capsule ( $81.48 \pm 7.62$  %).

In patients with decompensated chronic tonsillitis, compared to those with compensated tonsillitis, there were more

pronounced changes in the palatine tonsils. They were manifested by thickening of the capsule, hyperechoic inhomogeneous structure in  $95.00 \pm 5.00$  % of children ( $p < 0.05$ ), an increase in size of more than 20 mm in  $80.00 \pm 9.18$  % of cases and a deepening of lacunae more than 2 mm in  $85.00 \pm 8.19$  % ( $p < 0.05$ ). In addition, multiple diffuse changes in the palatine tonsils ( $85.00 \pm 8.19$  %) and cysts ( $30.00 \pm 10.51$  %) were detected in the patients of group II, in contrast to group I ( $p < 0.05$ ).

## Discussion

Analyzing literary sources on chronic tonsillitis, it was found that ultrasound diagnosis of palatine tonsils and neck is a topical issue for scientists in recent years. However, this problem remains understudied. Thus, Haryuk O.G., Yevdokymenko V.I. developed the technique of ultrasound of the palatine tonsils and studied the role of this method in monitoring the effectiveness of cryosurgical treatment for chronic tonsillitis [14].

Trukhin D.V. studied the state of the palatine tonsils and lymph nodes in chronic tonsillitis by ultrasound, but only in adults. He differentiated the changes in various forms of the disease and found that patients with the allergic-toxic chronic tonsillitis had more pronounced changes in the tonsils, such as their irregular shape, unclear contours, the presence of additional inclusions, hypoechogenicity [13].

Most researchers studied the state of paratonsillar tissues by ultrasound [9, 14] and also analyzed the size of tonsils [10–12].

Thus, Chung D., Bandarkar A. showed that three-dimensional ultrasound would help to assess the degree of tonsillar hypertrophy for the potential identification and stratification of candidates for tonsillectomy [17].

Perry J.L., Haenssler A.E. performed lateral view magnetic resonance imaging to analyze palatopharyngeal variables in 270 participants aged 3 months to 34 years. The authors reported that qualitatively adenoid growth progresses in an anterior and inferior direction, whereas involution occurs in a posterior and superior direction [18].

Aydin S., Uner C. noted that despite the wide use and informativeness of magnetic resonance imaging and computer tomography in assessing the state of the palatine tonsils, these methods have some limitations. First of all, it is high cost. The next one it is necessity to use sedatives, and the impact of ionizing radiation. These factors are quite important in pediatric practice. Whereas, in the absence of these limitations, ultrasound examination is more often used in pediatric practice [19].

However, diagnostic criteria for compensated and decompensated chronic tonsillitis, as well as morphological features of the palatine tonsils in childhood according to ultrasound data, remain understudied.

## Conclusions

So, according to the results of an ultrasound examination of the palatine tonsils, the main changes in children with chronic tonsillitis were an increase in their transverse dimensions by more than 15 mm, a deepening of the lacunae, a thickening of the capsule, and fibrous changes. Also, in patients with tonsillogenic lesions of the cardiovascular system and a decompensated form of chronic tonsillitis, the patho-

logical signs of the disease according to ultrasound were more significant and were manifested by unclear contours, increased echogenicity, heterogeneous hyperechoic structure, diffuse fibrous and cystic changes of the palatine tonsils.

Thus, ultrasonography of the palatine tonsils is a non-invasive, painless, accessible and informative method for studying the structure of the tonsils in normal and pathological conditions. It allows for a more thorough assessment of their changes in compensated and decompensated forms of chronic tonsillitis. Therefore, it is expedient and relevant at the current stage to supplement the diagnosis of chronic tonsillitis in children by conducting an ultrasound examination of the palatine tonsils.

## References

1. Крючко Т.О., Безшапочний С.Б., Кушнерева Т.В., Лобурець В.В. Оптимізація схем лікувально-профілактичної допомоги дітям з хронічним тонзилітом: метод. рек. Київ, 2013. 38 с. URL: <http://elib.umsa.edu.ua/jspui/handle/umsa/3910>.
2. Bredun O., Melnikov O., Tymchenko M. Effects of plant-derived immunomodulators and Lizak preparation in vitro taken separately or in combination on the immune factors of palatine tonsils of children with chronic tonsillitis. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2019. 4–5. 13–18. doi: 10.37219/2528-8253-2019-4-13.
3. Avramovic V., Petrovic V., Jovic M., Vlahovic P. Quantification of cells expressing markers of proliferation and apoptosis in chronic tonsillitis. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2015. 35(4). 277–284. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26824215>.
4. Duarte V.M. et al. Healthcare costs of acute and chronic tonsillar conditions in the pediatric population in the United States. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2015. 79(6). 921–925. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.04.019.
5. Белов В.А. Современные методы микробиологической диагностики при обострении хронических и острых формах тонзиллитов у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2012. 11(2). 128–131.
6. Мельников О.Ф., Бредун О.Ю., Тимченко М.Д., Бредун С.О. Вміст аферентних та ефекторних клітин імунної системи регуляторних цитокінів у піднебінних мигдаликах дітей при гіпертрофії та хронічному тонзиліті. *Фізіологічний журнал*. 2019. 65(2). 84–88.
7. Господарський І.Я., Господарська Х.О. Сучасні підходи до терапії хронічного тонзиліту з частими загостреннями у підлітків із цілорічним алергічним ринітом. *Современная педиатрия*. 2016. 1. 105–110. doi: 10.15574/SP.2016.73.105.
8. Ильченко С.И., Фиалковская А.А., Ивануш С.Г. Эффективность применения респираторного пробиотика *Streptococcus salivarius K-12* у детей с рекуррентными тонзиллитами. *Актуальная инфектология*. 2020. 8(2). 26–30.
9. Jiang R. et al. Ultrasound features of primary non-Hodgkin's lymphoma of the palatine tonsil: a case report. *World Journal of Clinical Cases*. 2021. 9(28). 8470–8475. doi: 10.12998/wjcc.v9.i28.8470.
10. Piccin O. et al. Ultrasonographic assessment of tonsillar volume in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2017. 101. 262. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.08.003.
11. Mehwish A., Usmani A. Role of Ultrasound in Estimation of Palatine Tonsil Volume in Obstructive Sleep Apnea Patients. *Journal of Bahria University Medical and Dental College*. 2020. 10(3). 228–233. doi: 10.51985/JBUMDC2020021.
12. Chikamori T. et al. Mechanisms of exercise limitation in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992. 19(3). 507–512. doi: 10.1016/s0735-1097(10)80262-1.

13. Трухін Д.В., Ким І.А., Носуля Е.В., Зубарева Е.А., Гаращенко Т.І. Применение ультразвукового метода исследования в оториноларингологии и при заболеваниях органов головы и шеи. Медицинский совет. 2020(11). 92-100.

14. Гарюк Г.И., Гарюк О.Г., Шевченко А.М. Ультразвуковая диагностика паратонзиллярного абсцесса на различных стадиях его развития. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2005. 6. 67-69.

15. Сміян О.І., Мозгова Ю.А., Бинда Т.П., Романюк О.К., Моїсенко Н.М., Павлюкова Н.А. Значення ультразвукового дослідження в діагностиці тонзилітних уражень серцево-судинної системи у дітей. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2012. 4(452). 19-23.

16. Bandarkar A.N., Adeyiga A.O., Fordham M.T., Preciado D., Reilly B.K. Tonsil ultrasound: technical approach and spectrum of pediatric peritonsillar infections. *Pediatr. Radiol.* 2016 Jun. 46(7). 1059-67. doi: 10.1007/s00247-015-3505-7.

17. Chung D., Bandarkar A., Rana S. et al. Pilot study of the potential of 3D ultrasound to measure tonsillar volume and hypertrophy.

*Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2019 Nov. 126. 109612. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109612.

18. Perry J.L. et al. A Midsagittal-View Magnetic Resonance Imaging Study of the Growth and Involution of the Adenoid Mass and Related Changes in Selected Velopharyngeal Structures. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research.* 2022. 65(4). 1282-1293. doi: 10.1044/2021\_JSLHR-21-00514.

19. Aydin S., Uner C. Normal palatine tonsil size in healthy children: a sonographic study. *La Radiologia Medica.* 2020. 125(9). 864-869. doi: 10.1007/S11547-020-01168-0.

20. Smiyan O., Manko Yu., Loboda A. et al. Influence of magnesium on the state of the cardiovascular system in children with chronic tonsillitis. *Wiadomosci Lekarskie.* 2020. 73(5). 904-908. doi: 10.36740/WLek202005112.

Received 02.04.2023

Revised 13.04.2023

Accepted 18.04.2023 ■

#### Information about authors

Yu.A. Manko, MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: y.mozgova@med.sumdu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3348-2862>

O.I. Smiian, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: smiiana@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-3140-0520>

A.M. Loboda, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatrics, Director of the Medical Institute, Sumy State University, e-mail: a.loboda@med.sumdu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5400-773X>

S.V. Popov, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatrics, Director of the Medical Institute, Sumy State University, e-mail: s.popov@med.sumdu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1789-1474>

P.I. Sichnenko, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: p.sichnenko@med.sumdu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3314-0726>

O.G. Vasilyeva, MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4470-8740>

K.O. Smiian, MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: smiyan-gorbunova@med.sumdu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8030-6418>

I.Yu. Vysotsky, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Biophysics, Biochemistry, Pharmacology and Biomolecular Engineering, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: y.vysotsky@med.sumdu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6357-3362>

T.O. Aleksakhina, PhD, Senior Lecturer of Foreign Languages Department, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: t.aleksakhina@el.sumdu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9905-330X>

**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.** Partial funding by Sumy State University within the framework of the departmental scientific topic "Infectious and somatic diseases in children: features of the modern stage and ways of their improvement", state registration number 0120U102150.

**Authors' contributions.** Manko Yu.A. — conceptualization, results of study, writing; Smiian O.I. — conceptualization, results of study, writing, review and editing; Loboda A.M. — conceptualization, review and editing; Popov S.V., Smiian K.O. — conceptualization, writing; Sichnenko P.I. — results of study; Vasilyeva O.G. — conceptualization, results of study; Vysotsky I.Yu., Aleksakhina T.O. — review and editing.

Манько Ю.А., Сміян О.І., Лобода А.М., Попов С.В., Січненко П.І., Васильєва О.Г., Сміян К.О., Висоцький І.О., Алексахіна Т.О. Сумський державний університет, м. Суми, Україна

### Хронічний тонзиліт у підлітків: клінічні особливості та роль ультразвукової діагностики в північному регіоні України

**Резюме. Актуальність.** Хронічний тонзиліт є найбільш поширеним захворюванням серед дітей та підлітків у структурі патології лор-органів. Невчасна діагностика й нераціональне лікування призводять до декомпенсації хронічного тонзиліту та розвитку уражень багатьох органів і систем дитячого організму тонзилітної генезу. **Мета роботи:** вивчити клінічні особливості та ультразвукові зміни піднебінних мигдаликів у підлітків із хронічним тонзилітом. **Матеріали та методи.** Було обстежено 47 дітей віком від 13 до 17 років, хворих на хронічний тонзиліт: I група — 27 дітей із компенсованим хронічним тонзилітом, II група — 20 пацієнтів, які страждають на декомпенсований хронічний тонзиліт. Групу контролю становили 16 практично здорових дітей, репрезентативних за віком та статтю. Використовували клінічні методи, ультрасонографію піднебінних мигдаликів, статистичні методи. Дослідження було схвалено комітетом з біоетики установи та відповідає принципам, зазначеним у Гельсінській декларації. **Результати.** За результатами ультразвукового дослідження

піднебінних мигдаликів у дітей, хворих на хронічний тонзиліт, основними змінами були: збільшення їх поперечних розмірів понад 15 мм, поглиблення лакун, потовщення капсули, фіброзні зміни. Крім цього, у пацієнтів із тонзилітними ураженнями серцево-судинної системи й декомпенсованою формою хронічного тонзиліту патологічні ознаки захворювання за даними ультразвукового дослідження були більш значимими та проявлялися нечіткими контурами, підвищенням ехогенності, неоднорідною гіперехогенною структурою, дифузними фіброзними та кістозними змінами піднебінних мигдаликів. **Висновки.** Ультрасонографія піднебінних мигдаликів є неінвазивним, безболісним, доступним та інформативним методом вивчення структури мигдаликів у нормі та патології, дозволяє більш ретельно оцінити їх зміни при компенсованій та декомпенсованій формах хронічного тонзиліту.

**Ключові слова:** діти; ультрасонографія; тонзиліт; піднебінні мигдалики

## The role of rhinomanometry in evaluating the effectiveness of laser surgical treatment in children with chronic hypertrophic rhinitis

**Abstract. Background.** Rhinomanometry is an objective way of assessing nasal patency. Due to advances in technology and the use of microcomputers connected to measuring instruments, the use of this approach has increased. Rhinomanometry evaluates nasal resistance by measuring airflow and transnasal pressure gradient. With the help of this examination, the presence of a nasal respiratory obstruction is detected, and it is evaluated which nosological structure continuously causes it, in this case the hypertrophy of the inferior nasal turbinates. The purpose of the research is to evaluate the effectiveness of the functional examination such as the anterior rhinomanometry in monitoring the results of laser surgical treatment in children with chronic hypertrophic rhinitis. **Materials and methods.** The given study was carried out in the pediatric otorhinolaryngology clinic of the Emilian Coțaga Republican Children's Clinical Hospital. The research involved a group of 120 children with hypertrophic chronic rhinitis, aged between 8–17 years, divided into three groups of 40 children each, treated surgically by 3 techniques: group 1 — cauterization of the inferior nasal turbinates with bipolar forceps, group 2 — shaver mucotomy and group 3 — diode laser surgery. In all patients, rhinomanometry was performed as an objective preoperative and postoperative examination on the 7<sup>th</sup> day, after one month, one year and in 12 months. **Results.** The analysis of the functional examination results demonstrates that the surgical interventions had a beneficial effect in terms of the recovery of the space parameters of the nasal cavities. A more pronounced improvement of the endonasal architectural indices is determined in group 3 where the diode laser surgical technique was used compared to group 2 — only shaver mucotomy and group 1 where the standard surgical technique of cauterization with bipolar forceps was practiced. **Conclusions.** The functional rhinomanometric results were statistically different after the surgical treatment in all study groups that indicates an important diagnostic value of this examination in the monitoring of postoperative dynamics.

**Keywords:** rhinomanometry; chronic hypertrophic rhinitis; nasal permeability; nasal obstruction

### Introduction

The term chronic hypertrophic rhinitis defines a state of congestion of the mucous membranes of the nasal membrane and the submucosal tissues of the inferior nasal turbinates, which manifests symptoms such as unilateral, bilateral nasal obstruction, snoring, oral breathing, hyposmia-anosmia, anterior or posterior rhinorrhea [5]. Chronic hypertrophic rhinitis is one of the most common pathologies in rhinology. Although it is a benign chronic condition, the disease has a major impact on the patients' quality of life.

The prevalence of chronic hypertrophic rhinitis in children is 20–55 %, and in recent years this index has been increasing. Epidemiological data on chronic hypertrophic rhinitis estimate that more than 200 million people world-

wide suffer from this condition. In the pediatric population, the disease showed a prevalence of 16.1 % by the age of 5 years and a prevalence of 42.3 % by the age of 14 years [4].

One of the perspective directions in improving medical care for children with chronic hypertrophic rhinitis is the establishment of risk factors that contribute to the development of the pathology.

In this sense, the group of children predisposed to chronic hypertrophic rhinitis can be identified, which would contribute to early diagnosis, dispensary and timely performance of treatment and prophylaxis actions, reducing the possibilities of chronicity and the occurrence of complications. One of the major symptoms presented by the patient with chronic hypertrophic rhinitis is nasal obstruction,

which is a subjective parameter. The etiology of the obstruction and the treatment are often based on clinical, rhinoscopic data and very rarely — on objective methods [7].

The need for objective assessment of nasal breathing in diagnosis, treatment and its effectiveness in patients with chronic hypertrophic rhinitis is currently supported by both medical practitioners and scientific researchers. Along with the development of new technologies, there are possibilities to investigate the physiological processes occurring in the nasal cavity, especially nasal breathing, and to objectify these changes in the pre- and postoperative period [2]. In the current conditions, the assessment of the effectiveness of the surgical treatment by means of different methods, including rhinomanometry, becomes an indispensable necessity. Rhinomanometric methods are increasingly used in scientific research and allow the accumulation of information about nasal architecture [6, 10].

Previous rhinomanometry allows us to appreciate and study the dynamics of the nasal ventilation function, which implies the measurement of the resistance of the nasal cavities based on the measurement of the total air volume and the total resistance [1, 11].

Rhinomanometry provides objective and quantitative indications regarding nasal permeability, which is dependent on two parameters: differential pressure ( $\Delta p$ ), flow rate ( $V$ ). The differential pressure ( $\Delta p$ ) represents the pressure difference between the atmospheric pressure measured in the mask at the level of the nasal vestibules and the inspiratory and expiratory pressure at the level of the choana. Respiratory flow rate ( $V$ ) corresponds to the volume of air passing through the nasal passages [3, 8].

Previous rhinomanometry is a method of choice. It confirms the nasal obstruction, objectifying the subjective symptoms. Taking into account the etiological diagnosis, rhinomanometry allows to detail the mechanism of nasal obstruction from an organic aspect, that is, it plays a fundamental role in assessing the form of conservative or surgical treatment. Rhinomanometry validates interventions to clear the nasal passages and presents a secondary medico-legal importance [9, 12].

**Purpose.** The purpose of the research is the evaluation of the effectiveness of the functional examination such as the anterior rhinomanometry in monitoring the results of laser surgical treatment in children with chronic hypertrophic rhinitis.

## Materials and methods

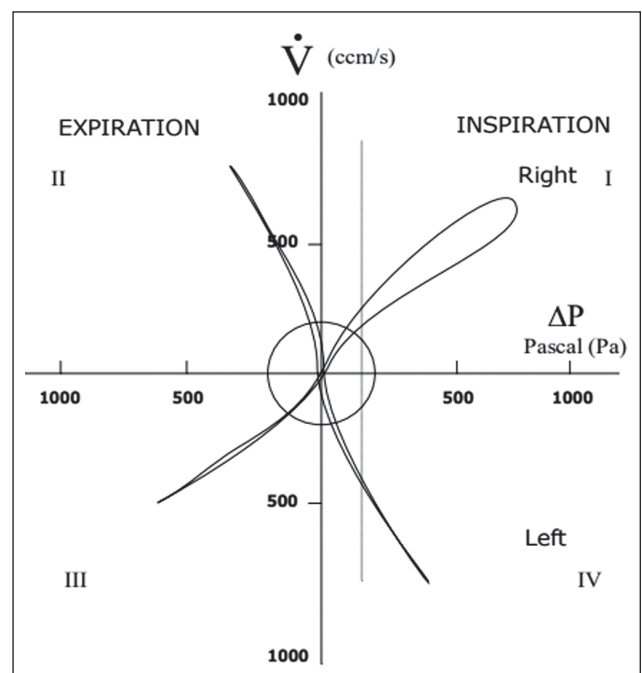
The given study was carried out in the pediatric clinic of the Department of Otorhinolaryngology of USMF “Nicolae Testemițanu” on the basis of the Emilian Coțaga Republican Children’s Clinical Hospital. The research was carried out on a group of 120 children with hypertrophic chronic rhinitis, aged between 8–17 years, divided into three groups of 40 ( $X^2 = 0$ ;  $p > 0.05$ ). The general average age of the patients in the study groups was 13.9 years. The analysis of the distribution by gender showed that 59 (49.2 %) of the patients are male, and 61 (50.8 %) are female. Therefore, a statistically significant difference according to the given parameter  $X^2 = 1.73$ ,  $P > 0.05$  was not found. Depending on the surgical treatment applied, the patients included in the study were divided into three groups. Group 1 consisted of 40 patients

(21 boys and 19 girls) with chronic hypertrophic rhinitis, operated by the method of cauterization of the inferior nasal turbinates with bipolar forceps. Group 2 was made up of 40 patients (18 boys and 22 girls), also with the pathology of chronic hypertrophic rhinitis, treated by the shaver mucotomy method. Group 3 was made up of 40 patients (20 boys and 20 girls), homogeneous according to the nosological structure, the patients were surgically operated with the help of the diode laser.

The examination of nasal permeability was carried out through the ATMOS PC 2000 rhinomanometer (Germany), directed with the help of the simple standard menu, it also has an integrated printer and display. The results of the examination are displayed on the rhinomanometer screen, in the form of a rhinogram or Y/t graph. The pressure difference between the choana and the inside of the mask is measured by the device, the values being converted into electrical signals with the help of a differential pressure converter. Electrical signals are processed by means of microprocessors. By simultaneously measuring the differential pressure and the flow, a flow-pressure curve is obtained that represents the nasal resistance curve.

The examination was carried out in a special room isolated from external noise, under conditions of constant temperature and humidity, the air temperature being 20–22 °C. For accommodation, the patient was in that room for around 20 minutes. The investigation was done in the child’s sitting position.

After the mandatory calibration of the device, the mask was chosen, the adapter corresponding to the size of the nostril and connected to the rhinomanometer tube. In this technique, the tube for measuring choanal pressure was sealed to a nostril using a sponge (nasal) ampoule. To avoid sound loss, it is important that the connection between the mask, adapter and nostril is airtight. The investigation was carried out during the apnea phase, in short periods of time in order not to distort



**Figure 1. Graphical representation of the rhinomanometry examination**

**Table 1. Acoustic rhinometry data in patients from the preoperative study groups**

Rhinometric values	Norm	Study groups		
		1	2	3
Total volume (150 Pa)	564 ± 125	518.00 ± 0.84*	516.00 ± 0.74*	521.00 ± 0.19*
Total strength (150 Pa)	0.37 ± 0.17	0.480 ± 0.014*	0.470 ± 0.009*	0.460 ± 0.001*

**Note:** \* — statistically significant differences between groups 1, 2 and 3.

**Table 2. Rhinomanometry data in the children of the postoperative remote study groups**

Rhinometric values		In 7 days		One month after		Six months after		In a year	
		M	m	M	m	M	m	M	m
Summary volume (150 Pa), cm <sup>3</sup> /sec	Group 1	521***	0.98	528***	0.87	535***	1.12	539***	1.32
	Group 2	524***	1.05	534***	0.92	542***	1.24	546***	1.82
	Group 3	539***	0.36	552***	0.77	560***	1.04	563***	0.21
	P	P <sub>1,3</sub> < 0.001; P <sub>2,3</sub> < 0.001		P <sub>1,3</sub> < 0.05; P <sub>2,3</sub> < 0.001		P <sub>1,3</sub> < 0.001; P <sub>2,3</sub> < 0.001		P <sub>1,3</sub> < 0.001; P <sub>2,3</sub> < 0.05	
Total strength (150 Pa), Pa/cm <sup>3</sup> /sec	Group 1	0.49	0.012	0.47	0.011	0.44	0.07	0.42	0.05
	Group 2	0.50**	0.007	0.45**	0.004	0.40**	0.002	0.39*	0.02
	Group 3	0.48***	0.008	0.47*	0.005	0.41***	0.002	0.38***	0.002
	P	P <sub>2,3</sub> < 0.05		P <sub>1,2</sub> < 0.05; P <sub>2,3</sub> < 0.05		P <sub>1,3</sub> < 0.01; P <sub>2,3</sub> < 0.05		P <sub>1,3</sub> < 0.01; P <sub>2,3</sub> < 0.05	

**Notes:** \* —  $P < 0.05$ ; \*\* —  $P < 0.01$ ; \*\*\* —  $P < 0.001$  of the values of the corresponding stage compared to the baseline; P<sub>1,2</sub> — indicates the significance of the difference between the means of group 1 and group 2; P<sub>1,3</sub> — indicates the significance of the difference between group 1 and group 3 means; P<sub>2,3</sub> — indicates the significance of the difference between group 2 and group 3 means.

the results obtained through the influence of changes in the pituitary mucosa caused by the nasal cycle. We avoided a hard compression on the nostril, which can lead to the deformation of the nasal vestibule and the modification of the research results. The sound generator was included and the examination was carried out, 2 times for each nostril. The duration of the examination was up to 3–4 minutes. The average curve for each nostril is displayed on the rhinomanometer monitor.

In addition to the flow-pressure curve, the rhinomanometer also displays the following measurements:

— FLOW R, L — respiratory flow at 75, 150, 300 Pa for each nostril;

— FLOW INC. R, L — the flow rate increase percentage for each pressure increase (from 75 to 150 and from 150 to 300 Pa);

— FLOW RATIO — right/left nostril flow ratio.

The graphic representation (Fig. 1) allows the rapid and precise determination of nasal permeability. If the curves move away from the abscissa, the breathing is good, and if they come closer, the breathing is deficient.

Rhinomanometry allows the confirmation of nasal obstruction, objectifying the subjective symptoms.

## Results and discussion

Objective exploration of nasal resistance revealed signs of nasal obstruction in children with chronic hypertrophic rhinitis. According to literature data, the normal indices of the nasal compartments in children are: total volume at 150 Pa — 564 ± 404 cm<sup>3</sup>/sec; the total resistance at 150 Pa is 0.37 ± 0.24 Pa/cm<sup>3</sup>/sec. Preoperatively, the MRI examination was performed, which revealed results that demonstrate a decrease in the parameters studied by MRI compared to the norm presented in Table 1.

Analyzing the presented data, we can say that in the children with chronic hypertrophic rhinitis in the study groups, the total volume of the nasal fossa is reduced, compared to the established norms, and a statistical difference is present in all children ( $P < 0.05$ ). An increase in the total resistance to 150 Pa ( $P < 0.05$  in all three groups) compared to the control group is attested. The results of the determination of the rhinomanometric parameters of the nasal cavity: the total volume and the total resistance at 150 Pa in different states of the nasal mucosa obtained by the previous rhinomanometry method are presented in Table 2.

In the early postoperative period, the first rhinomanometric examination was performed on the children from the study groups on the 7<sup>th</sup> postoperative day. From the data presented, we observe that the obstruction of the nasal cavity is still maintained — the total volume of the nasal cavity does not reach normal values, a statistical difference is determined in order to analyze the square meter volume of the nasal cavities between the groups (P<sub>1,3</sub> < 0.001; P<sub>2,3</sub> < 0.001). There is a considerable difference between the volumes assessed until decongestion, and the total nasal resistance that remains increased (P<sub>1,2</sub> < 0.05; P<sub>2,3</sub> < 0.01).

The analysis of the results of the previous rhinomanometry data over 6 months, attests that parallel to the increase in the volume of the nasal cavity, the total resistance decreases after treatment in all three groups with a true statistical difference (P<sub>1,2</sub> < 0.001; P<sub>2,3</sub> < 0.001), so an objective improvement is observed.

The rhinomanometric indices in groups 1, 2 and 3 were statistically significantly different from the data of the rhinomanometric examination 12 months after the operation ( $P < 0.05$  for group 1 and  $P < 0.001$  for groups 2 and 3). An increase in the volume indices of the nasal cavity is observed

in all groups of patients with a more significant increase in patients from group 2 and 1, but still resulting in a statistical difference between all groups during the examination of patients ( $P_{1,3} < 0.01$ ;  $P_{2,3} < 0.05$ ) (Table 2).

In the patients of group 3, the investigative indices approached in their value the results of the control group.

The analysis of the results of the functional examinations demonstrates that the surgical interventions had a beneficial effect, in terms of the recovery of the space parameters of the nasal cavities. A more pronounced improvement of the endonasal architectural indices is determined especially in group 3 where the diode laser surgical technique was performed compared to group 2 — treat only mucotomy with the shaver and compared to group 1 where the standard surgical technique of cauterization with bipolar forceps was practiced.

## Conclusions

Rhinomanometry is an objective method of studying nasal permeability and can be applied to evaluate the volume and total rhinosinus resistance in patients with chronic hypertrophic rhinitis. The functional rhinomanometric results performed were statistically different after performing the surgical treatment in all study groups, a fact that denotes an important diagnostic value of this examination in the monitoring of postoperative dynamic results.

## References

1. Akmenkalne L., Prill M., Vogt K. Nasal valve elastography qualitative determination of the mobility of the nasal valve. *Rhinology Online*. 2019. 2. 81-86. doi: 10.4193/RHINOL/18.086.
2. Clement P.A., Gordts F. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology*. 2005. 43. 169-179.
3. Gagnieur P., Fieux M., Louis B. Objective diagnosis of internal nasal valve collapse by four-phase-rhinomanometry. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2022. 7. 388-394. doi: 10.1002/lio2.784.

4. Hellings P.W., Klimek L., Cingi C., Agache I., Akdis C., Bachert C. et al. Non-allergic rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017. 72(11). 1657-1665. doi: 10.1111/all.13200.
5. Komshian S.R., Cohen M.B., Brook C., Levi J.R. Inferior turbinate hypertrophy: a review of the evolution of management in children. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2019. 33(2). 212-219. doi: 10.1177/1945892418815351.
6. Peksis K., Unger J., Paulauska S., Emsina A., Blumbergs M., Vogt K. et al. Relationships among nasal resistance, age and anthropometric parameters of the nose during growth. *Rhinology Online*. 2018. 1. 112-121. doi: 10.4193/RHINOL/18.032.
7. Rüttgers M., Waldmann M., Schroeder W., Lintermann A. Machine Learning-Based Control of Perturbed and Heated Channel Flows. In: Jagode H., Anzt H., Ltaief H., Luszczek P., eds. *High Performance Computing*. Springer International Publishing, 2021. 7-22. doi: 10.1007/978-3-030-90539-2\_37.
8. Toh S.T., Lin C.H., Guilleminault C. Usage of four-phase high-resolution rhinomanometry and measurement of nasal resistance in sleep-disordered breathing. *Laryngoscope*. 2012. 122. 2343-2349. doi: 10.1002/lary.23441.
9. Vogt K., Wernecke K.-D., Argale M., Kaulina K. Classification of total nasal obstruction in 10,033 cases by 4-phase rhinomanometry. *Romanian J. Rhinology*. 2016. 6. 149-160. doi: 10.1515/rjr-2016-0017.
10. Vogt K., Bachmann-Harildstad G., Lintermann A., Nechyporenko A., Peters F., Wernecke K.D. et al. The new agreement of the International RIGA Consensus conference on nasal airway function tests. *Rhinology*. 2018. 56. 1-11. doi: 10.4193/Rhin17.084.
11. Waldmann M., Grosch A., Witzler C., Vogt K., Kohn C., Schröder W. et al. An effective simulation and measurement-based workflow for enhanced diagnostics in rhinology. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2022. 60. 365-391. doi: 10.1007/s11517-021-02446-3.
12. Waldmann M., Rüttgers M., Lintermann A., Schröder W. Virtual Surgeries of Nasal Cavities Using a Coupled Lattice Boltzmann Level-Set Approach. *J. Engineering Sci. Med. Diagn. Therapy*. 2022. 5. doi: 10.1115/1.4054042.

Received 28.03.2023

Revised 10.04.2023

Accepted 16.04.2023 ■

### Information about author

Fuculița Daniel, otorhinolaryngologist, PhD student, Department of Otorhinolaryngology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova; e-mail: danik8210@gmail.com; tel. +376 69 460 197; https://orcid.org/0000-0002-0064-6624

**Conflict of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Fuculița D.F.

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

## Роль риноманометрії в оцінці ефективності лазерхірургічного лікування в дітей із хронічним гіпертрофічним ринітом

**Резюме. Актуальність.** Риноманометрія — об'єктивний спосіб оцінки назальної прохідності. Завдяки розвитку технологій і використанню мікрокомп'ютерів, підключених до вимірювальних приладів, популярність цього методу зростає. За допомогою риноманометрії оцінюють носовий опір шляхом вимірювання потоку повітря та трансназального градієнта тиску, виявляють наявність носової респіраторної обструкції та з'ясовують, яка нозологічна структура постійно її викликає, у цьому випадку гіпертрофія нижніх носових раковин. **Мета дослідження:** оцінити ефективність функціонального обстеження, такого як передня риноманометрія, у моніторингу результатів лазерхірургічного лікування в дітей із хронічним гіпертрофічним ринітом. **Матеріали та методи.** Це дослідження було проведено в клініці дитячої оториноларингології Республіканської дитячої клінічної лікарні ім. Е. Коцага. У ньому взяли участь 120 дітей віком 8–17 років із гіпертрофічним хронічним ринітом, розділених на три групи по 40 дітей у кожній, яких лікували 3 методиками: 1-ша група — каутеризація ниж-

ніх носових раковин біполярними щипцями, 2-га — шейверна мукотомія та 3-тя група — діодно-лазерна хірургія. Усім хворим проводили риноманометрію як об'єктивне передопераційне та післяопераційне дослідження на 7-му добу, через місяць, рік та через 12 місяців. **Результати.** Аналіз результатів функціонального обстеження показує, що оперативні втручання були ефективні щодо відновлення просторових параметрів порожнини носа. Визначено більш виражене покращення ендоназальних архітектонічних показників у 3-й групі, де використовували діодно-лазерну оперативну техніку, порівняно з 2-ю (лише шейверна мукотомія) і 1-ю групою, де застосовували стандартну хірургічну техніку каутеризації біполярними щипцями. **Висновки.** Результати функціональної риноманометрії після хірургічного лікування статистично відрізнялися в усіх групах дослідження, що свідчить про важливу діагностичну цінність цього обстеження в моніторингу післяопераційної динаміки. **Ключові слова:** риноманометрія; хронічний гіпертрофічний риніт; назальна прохідність; закладеність носа



## Genetically determined vitamin D reception in metabolically unhealthy obesity in children

**Abstract. Background.** Genomic effects of vitamin D are determined by conformational changes in the structure of the vitamin D receptor (VDR) determined by single nucleotide variants (SNV) of the VDR gene. The purpose is to study the association of the SNV of the VDR gene with metabolically unhealthy obesity (MUO) in children. **Materials and methods.** Two hundred and fifty-two obese children aged 6–18 years were examined. The main group ( $n = 152$ ) was represented by patients with MUO. The control group ( $n = 100$ ) consisted of children with metabolically healthy obesity. Whole genome sequencing (CeGat, Germany) was performed in 31 children of the main group and 21 controls. The level of serum 25-hydroxyvitamin D (Synevo, Ukraine) was measured in all patients. To verify the results, Spearman's correlation coefficient ( $r$ ) and  $p$ -value for each variable were calculated. **Results.** Five SNVs of the VDR gene were identified: rs2228570 (1 DNA copy number variation (CNV): c.2T>C in 94.23 %); rs731236 (2 CNV: c.11056T>C, c.1206T>C in 65.38 %); rs10783218 (2 CNV: c.296+8C>T, c.146+8C>T in 7.69 %); rs2228572 (2 CNV: c.57C>T, c.207C>T in 1.92 %); rs12721365 (2 CNV: c.1059C>T, c.909C>T in 1.92 % of patients). A correlation between SNV VDR and MUO was observed in the following genotypes: AA rs12721365 ( $r = 0.21$ ), AA rs2228572 ( $r = 0.21$ ), GG SNV rs731236 ( $r = -0.15$ ) and GG rs2228570 ( $r = -0.31$ ),  $p < 0.05$ . **Conclusions.** The genotypes AG SNV VDR rs12721365, rs2228572 are highly associated with the development of MUO.

**Keywords:** vitamin D receptor gene; next generation sequencing; analysis of single nucleotide gene variants; children; metabolically unhealthy obesity

### Introduction

Vitamin D deficiency is characterized by epidemic prevalence in all countries of the world and is an obesogenic factor that causes increased lipogenesis and the development of insulin resistance [1, 10, 20]. Excessive accumulation of fat in adipocytes and a change in the range of products produced by them, in particular a decrease in the level of secretion of anti-inflammatory agents (adiponectin, interleukin (IL) 10, transforming growth factor  $\beta$ ); increased synthesis of pro-inflammatory factors (C-C motif chemokine ligand 2, IL-1 $\beta$ , IL-6, tumor necrosis factor  $\alpha$ , resistin, leptin), contributes to the formation of meta-inflammation associated with the development of metabolically unhealthy obesity (MUO) [2, 3, 53, 57].

On the other hand, given the global obesity pandemic, most international health organizations (Endocrine Society, Federal Commission for Nutrition (Switzerland), French

Pediatric Society) believe that obesity is an indication for screening for vitamin D deficiency [40, 46].

Vitamin D realizes its influence through interaction with the vitamin D receptor (VDR), and therefore conformational changes in the structure of the VDR protein, which are determined by single nucleotide variants (SNV) of the VDR gene, predetermine the genomic effects of calcitriol [51]. The VDR gene is located on chromosome 12q13.1 and is expressed in more than half of the 400 human cell types [9]. Serum calcitriol concentration is a fundamental element that determines the expression of the VDR gene in visceral fat adipocytes [56] and a marker of oxidative stress and inflammation [27].

The most studied VDR genetic variants are the following SNVs: *ApaI* (rs7975232) and *BsmI* (rs1544410) located in intron 8; *EcoRV* (rs4516035), *FokI* (rs2228570), located in exon 2 and formerly known as rs10735810; *TaqI* (rs731236),



located in exon 9; *Tru9I* (rs757343) and *CDX2* (rs11568820) [26]. SNVs of the *VDR* gene, such as *ApaI*, *BsmI*, *TaqI*, *FokI*, are considered to be the most highly associated with cardiometabolic disorders [55]. These SNVs are named according to the restriction enzymes by which they were identified: *ApaI* — *Acetobacter pasteurianus*, *BsmI* — *Bacillus stearothermophilus*, *FokI* — *Flavobacterium okeanokoites*, *TaqI* — *Thermus aquaticus* [45].

The *FokI* variant (rs2228570) is located in the second exon of the *VDR* gene and is a start codon polymorphism. This SNV of the *VDR* gene is characterized by a thymine-to-cytosine nucleotide substitution (T for C or F>f) and is the only non-synonymous SNV variant of the *VDR* gene. The aforementioned SNV of the *VDR* gene leads to a change in the amino acid sequence of the VDR protein — a threonine amino acid residue is replaced by a methionine residue. Start codon polymorphism predetermine the presence of two potential translation initiation sites: on the C allele, a new start codon (ATG) is located 9 bp after the common start site. In this connection, in carriers of the T allele, a full-length VDR protein is synthesized, consisting of 427 amino acid residues, and in carriers of the C allele, a VDR protein shortened by three amino acid residues, which contains 424 amino acid residues. The short isoform of the VDR protein differs from the full-length isoform in higher transcriptional activity [11, 13].

The *ApaI* (rs7975232) variant of the *VDR* gene is an A>C (or A>a) change, and the *BsmI* (rs1544410) variant of the *VDR* gene is an A>G (or B>b) change. *ApaI* (rs7975232) and *BsmI* (rs1544410) variants are located at the 3' end of the *VDR* gene and are not associated with a change in the amino acid sequence of the VDR protein [32, 50].

The *TaqI* variant (rs731236) of the gene is a change C>T (or T>t), also does not cause an amino acid change in the encoded protein, but affects the stability of mRNA [45].

It has now been demonstrated that SNVs of the *VDR* gene are independent risk factors for the development of various diseases, such as prostate cancer, inflammatory bowel disease, osteopenia, tuberculosis [35], Parkinson's disease [4], diabetes mellitus [36], polycystic ovary syndrome [48], steatohepatosis [8] and cardiovascular disease [28]. Also, data from previous cross-sectional, observational studies [52] indicate the presence of an inverse correlation between the level of vitamin D deficiency and the degree of glycemic control. Thus, it can be assumed that SNVs of the *VDR* gene can determine the development of a certain obesity phenotype.

**The purpose** of our study is to investigate the association of the SNV of the *VDR* gene with metabolically unhealthy obesity in children.

## Materials and methods

All participants in our study gave written informed consent. The research protocols and methods were approved in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki 2013 and the Human Research Ethics Committee of the Dnipro State Medical University (ethical approval DSMU/EC/19/1107). Data collection time: January 2020 — February 2023.

Design: observational, analytical, longitudinal, cohort study.

Inclusion criteria: polygenic obesity (body mass index (BMI)  $\geq$  97<sup>th</sup> percentile), age of 6–18 years.

Exclusion criteria: monogenic and/or syndromic obesity, pregnancy.

Our study involved 252 obese children aged 6–18 years. To form the main observation group, we took into account the presence of abdominal obesity in a child and two of the following criteria: fasting glycemia  $\geq$  5.6 mmol/l [16] and/or, according to the recommendations of the IDEFICS study, the level of basal insulinemia, which was higher than 90<sup>th</sup> percentile [39]; high-density lipoprotein cholesterol  $\leq$  1.03 mmol/L or less than the 10<sup>th</sup> percentile for age [17]; an increase in triglycerides  $\geq$  1.7 mmol/l or more than the 90<sup>th</sup> percentile of the age norm; an increase in systolic and/or diastolic blood pressure above the 90<sup>th</sup> percentile for age, sex and height [21]. 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 90<sup>th</sup> percentile for children [6].

Anthropometric measurements were made in a child in underwear and without shoes. Height (cm) was measured using Heightronic Digital Stadiometer<sup>®</sup> to the nearest 0.1 cm. Weight (kg) was measured using Tefal Bodysignal body composition analyzer (France).

Systolic and diastolic blood pressure were measured using a digital oscillometric device Dinamap ProCare (GE Healthcare).

Laboratory examination for the formation of observation groups for obesity phenotypes included general clinical methods. Blood samples were obtained after an overnight fast by venipuncture in vacutainer gel tubes, and serum was separated from cells by centrifugation in a certified laboratory Synevo (Ukraine) using an analyzer and a Cobas 6000 test system (Roche Diagnostics, Switzerland). Serum glucose was studied by the hexokinase method; triglycerides and high-density lipoproteins of blood plasma were evaluated by the enzymatic colorimetric method.

The level of basal insulin was analyzed using the immunochemical testing with electrochemiluminescence immunoassay. The level of basal insulin in the venous blood was considered normal at 2.6–24.9 mcU/ml.

To study the level of 25-hydroxycalciferol (25(OH)D), an immunochemical method with chemiluminescence microparticle immunoassay and an Architect i2000 analyzer (ABBOTT, USA) were used. Reference values that indicated the risk of vitamin D insufficiency were 21–30 ng/ml, vitamin D deficiency — less than 20 ng/ml.

The sample population examined by whole genome sequencing (Illumina CSeq<sup>®</sup>, CeGat, Germany) consisted of 31 children of the main group and 21 controls and was qualitatively homogeneous compared to the general population. Average amount of DNA ( $\mu$ g) in samples was 0.875. Library Preparation: quantity used 50  $\mu$ g. Library Preparation Kit: Twist Human Core Exome plus Kit (Twist Bioscience). Sequencing parameters: NovaSeq 6000; 2  $\times$  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 [25]. 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) [29]. 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 [14, 37].

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

Statistical analysis of the results was carried out using a package of application programs Statistica 6.1 (No. AGAR909E415822FA) with help a personal computer based on an Intel Pentium 4. Depending on the test result, parametric and nonparametric statistical methods were used. Correlation analysis was applied to analyze 100 indicators of clinical, laboratory-instrumental and molecular genetic examinations in 252 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 average age of children in the main and control groups was  $12.35 \pm 0.08$  and  $12.28 \pm 0.13$  years, respectively. The groups did not differ by gender. In the main group, the proportion of boys and girls was  $56.14 \pm 6.61$  % and  $43.86 \pm 5.40$  %; in the control group, it was  $48.17 \pm 6.86$  % and  $51.83 \pm 5.70$  %, respectively ( $p \geq 0.05$ ).

In obese children, the average serum level of 25(OH)D was  $21.70 \pm 1.78$  ng/ml. At the same time, the average level of 25(OH)D in the blood serum of patients with MUO was significantly lower than in children with metabolically healthy obesity (MHO):  $14.57 \pm 1.63$  ng/ml vs.  $28.82 \pm 1.93$  ng/ml,  $t = 5.64$ ,  $p = 0.00061$ .

In obese children examined by whole genome sequencing, five SNVs of the *VDR* gene were identified: rs2228570

(1 DNA copy number variation (CNV): c.2T>C in 94.23 %; rs731236 (2 CNV: c.11056T>C, c.1206T>C in 65.38 %); rs10783218 (2 CNV: c.296+8C>T, c.146+8C>T in 7.69 %); rs2228572 (2 CNV: c.57C>T, c.207C>T in 1.92 %); rs12721365 (2 CNV: c.1059C>T, c.909C>T in 1.92 % of the examined patients). The distribution of genotype frequencies was in Hardy-Weinberg equilibrium in both groups.

Molecular genetic characteristics of the identified SNVs of the *VDR* gene are presented in Table 1.

Vitamin D deficiency correlated with the following SNV genotypes of the *VDR* gene: AA rs12721365 ( $r = 0.41$ ), AA rs2228572 ( $r = 0.39$ ) and GG rs 2228570 ( $r = -0.27$ ),  $p < 0.05$ .

Bioinformatic analysis of the results of whole genome sequencing showed that patients with various obesity phenotypes had associations with certain SNV genotypes of the *VDR* gene (Table 2, Fig. 1, 2).

The homozygous mutant genotype GG SNV rs2228570 occurred with the same frequency in both groups: it was registered in 35.5 % of children with MUO and in 38.1 % of those with MHO ( $p > 0.05$ ). At the same time, according to the gnomAD browser, the frequency of the GG SNV rs2228570 genotype in the human population is 62–77 %. Among children with obesity and SNV rs2228570 of the *VDR* gene, the wild AA genotype was identified in 19.4 % of cases with MUO and in 9.5 % of cases with MHO ( $p < 0.05$ ).

Among the children examined by us, no homozygous mutant genotypes AA SNV rs2228572 and AA SNV rs12721365 were found. The heterozygous genotypes AG SNV rs2228572 and AG SNV rs12721365 were observed in 3.2 % of children, exclusively with MUO. According to the gnomAD browser, the occurrence of these genotypes in the human population is 2–3 % and 0.3 % for the AG SNV rs2228572 genotype and the AG SNV rs12721365 genotype, respectively.

The homozygous mutant genotype GG SNV rs731236 was registered in 33.3 % of children with MHO and in 16.4 % of patients with MUO, which was characterized by a

**Table 1. Characteristics of SNV types of the *VDR* gene**

SNV, ID	Position	GnomAD_maxPOP	Ref	Alt	Consequence	Base change	CADD	Raw-Score	Clinical significance (gnomAD browser)
rs2228570 (FokI), 331088*	48272895	AFR	A	G	Initiator codon	c. <sup>1</sup> 2T>C p. <sup>2</sup> M1?	23.8	3.09	Conflicting interpretations of pathogenicity
rs10783218, 332626	48272743	AFR	G	A	Splice region	c.296+8C>T c.146+8C>T	2.76	0.01	Benign
rs2228572, 869884*	48272840	AFR	G	A	Synonymous	c.57C>T c.207C>T	0.78	-0.19	Benign
rs12721365, 308880*	48240233	NFE	G	A	Splice region	c.1059C>T c.909C>T	0.39	-0.29	Conflicting interpretations of pathogenicity
rs731236 (TaqI), 308887*	48238757	NFE	A	G	Synonymous	c.1056T>C c.1206T>C	0.15	-0.43	Benign

**Notes:** GnomAD\_maxPOP – the frequency distribution of *VDR* mutations; AFR – African; NFE – non-Finnish European; Ref – reference allele; Alt – alternative allele; consequence – functional consequence of the variation in relation to the transcript; the nucleotide change and position relative to the coding sequence of the affected transcript in HGVS nomenclature: c. – CDS Position Reference Base > Alternative Base. Example: c.223A>T (c.<sup>1</sup> – interpretation for DNA coding sequence; p.<sup>2</sup> – protein sequence interpretation) [44]. This column is empty if the variant is intergenic; CADD – combined annotation dependent depletion; \* – SNV *VDR* associated with MUO.

twofold decrease in the frequency of the GG SNV rs731236 genotype among children with MUO compared to the controls and general population (38–40 %).

Among the children examined by us, the homozygous mutant genotype AA SNV rs10783218 was not found. An interesting fact is the absolutely identical occurrence of the heterozygous genotype AG SNV rs10783218 (12.9 %) and the homozygous wild genotype GG SNV rs10783218 (87.1 %) in the comparison groups.

A correlation between SNV *VDR* and MUO genotypes was observed for AG SNV rs12721365 ( $r = 0.21$ ), AG SNV rs2228572 ( $r = 0.21$ ), GG SNV rs731236 ( $r = -0.15$ ) and GG SNV rs2228570 ( $r = -0.31$ ) genotypes,  $p < 0.05$ .

## Discussion

Although the relationship between SNV of the *VDR* gene and metabolic disease remains poorly understood, previous studies have identified some positive associations demonstrating the potential impact of SNV *VDR* on the development of MUO and other diseases associated with a high risk of cardiometabolic disorders [5, 22].

Similar to X. Yan et al. [7, 55], the results of our study demonstrated the presence of vitamin D deficiency in children with obesity that was especially pronounced among children with MUO [41]. According to K. Xenos et al. [54], low vitamin D supply may be an independent predictor of obesity. Considering the results of M. Clemente-Postigo et al. [12], which showed that 25(OH)D levels nega-

tively correlated with the homeostatic model assessment for insulin resistance ( $r = -0.200$ ;  $p = 0.032$ ) and glucose ( $r = -0.295$ ;  $p = 0.001$ ), but not with BMI, we suggest that vitamin D deficiency has a more pronounced effect on carbohydrate metabolism than on adipogenesis.

As a result of whole genome sequencing, we have demonstrated for the first time a positive correlation between vitamin D deficiency and the genotypes AA SNV rs12721365, AA SNV rs2228572 of the *VDR* gene in obesity in children. According to the results of our study, the wild AA *FokI* genotype (rs2228570), associated with vitamin D deficiency in obese children, is highly associated with the development of MUO. At the same time, the presence of the SNV rs2228570 mutant G allele is associated with a low risk of vitamin D deficiency in children with MUO. The GG rs2228570 genotype (base change: c1.2T>C) is accompanied by the production of a shorter variant of the *VDR* protein, which has a higher transcriptional activity [15]. Therefore, we assume that children with the GG SNV rs2228570 (*FokI*) genotype have a higher level of activation of vitamin D-associated signaling pathways, which reduces the risk of developing cardiometabolic disorders. However, there are studies demonstrating both the presence and absence of a significant relationship between the SNV genotypes of the *VDR* rs2228570 gene and the high cardiometabolic risk phenotype [38]. Thus, when examining 215 Chinese patients with metabolic syndrome and coronary heart disease (CHD), there was demonstrated a 2.61-fold

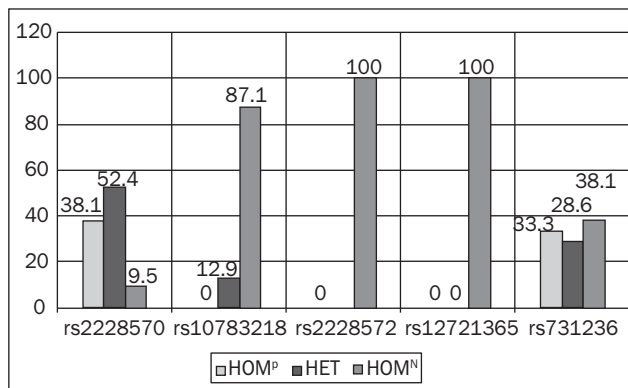


Figure 1. Genotypes of the *VDR* gene in individuals with MHO (%)

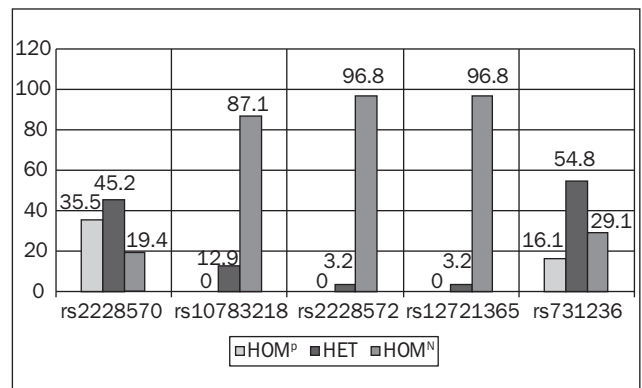


Figure 2. Genotypes of the *VDR* gene in individuals with MUO (%)

Table 2. Comparative characteristics of the AF and CNV of the *VDR* gene in obesity phenotypes with AF in the world population and among non-Finnish Europeans

SNV (genotypes: HOM <sup>P</sup> /HET/HOM <sup>N</sup> )	gnomAD browser		AF (HOM <sup>P</sup> ), %		CNV (%)					
	Popmax AF (HOM <sup>P</sup> ), %	AF NFE, (HOM <sup>P</sup> ), %	AF (HOM <sup>P</sup> ), %		MHO			MUO		
			MHO	MUO	0	1	2	0	1	2
rs2228570 (GG/AG/AA)	77	62	38.1	35.5	4.8	95.2	0	19.4	80.6	0
rs10783218 (AA/AG/GG)	16	4	0	0	90.5	0	9.5	93.5	0	6.5
rs2228572 (AA/AG/GG)	3	2	0	0	100	0	0	96.8	0	3.2
rs12721365 (AA/AG/GG)	0.3	0.3	0	0	100	0	0	96.8	0	3.2
rs731236 (GG/AG/AA)	38	40	33.3	16.1	33.3	4.8	61.9	35.5	3.2	61.3

Notes: HOM<sup>P</sup> – homozygous variant (biallelic single nucleotide substitution); HET – heterozygous variant (single allelic single nucleotide substitution), HOM<sup>N</sup> – homozygous variant (absence of nucleotide substitutions); Popmax AF – maximum population allele frequency in the genome (gnomAD browser); AF NFE – allele frequency for non-Finnish Europeans in the genome (gnomAD browser).

increase in the risk (95% confidence interval (CI) 1.12–6.1,  $p = 0.027$ ) of developing cardiometabolic complications in individuals with the wild AA *FokI* genotype [24]. The authors also showed that the presence of the GG *FokI* mutant genotype predetermines a higher serum level of high-density lipoprotein cholesterol in adults and reduces the risk of CHD ( $p = 0.001$ ). J. Maia et al. [33] demonstrated the potential protective effect of the GG SNV *FokI* genotype against coronary artery disease in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in a recessive model. Also L. Ma et al. [30] showed that the incidence of the GG *FokI* mutant genotype was higher among Chinese T2DM patients without CHD, at 7 %, compared to T2DM patients with CHD (4 %) or healthy volunteers (3 %),  $p < 0.0001$ .

At the same time, H. Fiaz et al. [19] received diametrically opposite data, which indicate that the GG (95% CI 1.63–17.2,  $p = 0.005$ ) and AG *FokI* (95% CI 1.70–20.7,  $p = 0.005$ ) genotypes are associated with a higher risk of arterial hypertension, by 5.29 and 5.94 times, respectively. The absence of significant differences in the occurrence of various *FokI* genotypes between patients with T2DM and healthy adults is shown in the works of N.A. Sattar [47], and I. Mahjoubi [31], as well as M.T. Malecki et al. [34].

In our study, we identified SNV of the *VDR TaqI* gene (rs731236), but did not detect SNV *ApaI*, *BsmI* in obese children.

In contrast to the results of our work, which indicate a protective effect of the GG *TaqI* genotype for the risk of cardiometabolic disorders in children with obesity, D. Rajević et al. [42] in a study of 155 overweight Croatian patients (BMI =  $28.5 \pm 4.0$  kg/m<sup>2</sup>) after myocardial infarction proved that the G/G *TaqI* genotype within the recessive model (A/A+A/G vs. G/G: odds ratio = 0.31; 95% CI 0.11–0.83,  $p = 0.0016$ ) is associated with a significantly higher risk of CHD and myocardial infarction.

According to other authors, the heterozygous AG *TaqI* genotype was more common in the group of T2DM patients with coronary artery disease compared to T2DM patients without heart damage [30]. At the same time, L. He et al. [24, 34] found no association between the *TaqI* genotype and increased cardiometabolic risk among T2DM patients, and R. Erasmus [18] found no relationship between vitamin D receptor SNV *FokI* and *TaqI* with the glycemic status of the probands.

While the GG SNV rs731236 and GG SNV rs2228570 genotypes of the *VDR* gene are associated with a low risk of developing MUO, the AA SNV rs12721365 and rs2228572 genotypes of the *VDR* gene are directly associated with the presence of MUO. For the first time, we presented data on the association of SNVs rs12721365 and rs2228572 of the *VDR* gene with MUO (there are no references to these SNVs of the *VDR* gene in the ClinVar database).

In children with obesity, the homozygous AA SNV rs10783218 genotype of the *VDR* gene was not identified. The frequency of the heterozygous genotype AG SNV rs10783218 of the *VDR* gene was the same and amounted to 12.9 %, both in MHO and MUO. It should be noted that the rs10783218 variant of the *VDR* gene is not listed in the Human Gene Mutation Database [49] and classified solely by an automated scoring system, according to which it is characterized as a benign variant [23].

## Conclusions

1. Obesity in children is usually accompanied by a decrease in the serum level of vitamin D. The degree of the latter is associated with the risk of cardiometabolic disorders and the development of MUO.

2. Various genotypes of some SNVs of the *VDR* gene are associated to varying degrees with the development of obesity and cardiometabolic disorders in children:

— AG genotypes of both SNV rs12721365 and rs2228572 of the *VDR* gene are highly associated with the development of cardiometabolic disorders;

— GG genotypes of both SNV rs2228570 and SNV rs731236 of the *VDR* gene are associated with a low risk of developing cardiometabolic disorders;

— SNV rs10783218 of the *VDR* gene is not associated with the development of obesity in children.

## References

1. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Роль основних ефекторних клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні. *Здоров'я дитини*. 2020. 5(15). 123-137. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211448.
2. 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.
3. Abaturov A.E., Nikulina A.A. Genotype C/C 13910 of the Lactase Gene as a Risk Factor for the Formation of Insulin-Resistant Obesity in Children. *Acta Medica (Hradec Králové)*. 2019. 62(4). 150-155. doi: 10.14712/18059694.2020.4.
4. Agliardi C., Guerini F.R., Zanzottera M. et al. The *VDR FokI* (rs2228570) polymorphism is involved in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci*. 2021. 428. 117606. doi: 10.1016/j.jns.2021.117606.
5. 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.
6. 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>.
7. Apaydin M., Beysel S., Eyerci N. et al. The *VDR* gene *FokI* polymorphism is associated with gestational diabetes mellitus in Turkish women. *BMC Med. Genet*. 2019. 20(1). 82.
8. Barchetta I., Cimini F.A., Cavallo M.G. Vitamin D and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD): An Update. *Nutrients*. 2020. 12(11). 3302. doi: 10.3390/nu12113302.
9. Bikle D.D. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. 2021 Dec 31. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R. et al., eds. *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
10. Borges C.C., Salles A.F., Bringhamti I. et al. Vitamin D Deficiency Increases Lipogenesis and Reduces Beta-Oxidation in the Liver of Diet-Induced Obese Mice. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 2018. 64(2). 106-115. doi: 10.3177/jnsv.64.106.
11. Chowdhary R., Khan R.B., Masarkar N. et al. An association of *VDR* gene polymorphism in hypovitaminosis D mediated secondary hyperparathyroidism in adolescent girls: a tertiary hospital study in central India. *Steroids*. 2022. 185. 109054. doi: 10.1016/j.steroids.2022.109054.
12. Clemente-Postigo M., Muñoz-Garach A., Serrano M. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and adipose tissue vitamin D receptor gene expres-

- sion: relationship with obesity and type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. 100(4). E591-E595. doi: 10.1210/jc.2014-30166.
13. Cong L., Wang W.B., Liu Q. et al. *FokI Polymorphism of the Vitamin D Receptor Gene Is Associated with Susceptibility to Gastric Cancer: A Case-Control Study.* *Tohoku J. Exp. Med.* 2015 Jul. 236(3). 219-24. doi: 10.1620/tjem.236.219.
14. 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.
15. Dempfle A., Wudy S.A., Saar K. et al. *Evidence for involvement of the vitamin D receptor gene in idiopathic short stature via a genome-wide linkage study and subsequent association studies.* *Hum. Mol. Genet.* 2006 Sep 15. 15(18). 2772-83. doi: 10.1093/hmg/ddl218.
16. 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.
17. 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.
18. Erasmus R., Maepa S., Machingura I. et al. *Vitamin D, Vitamin D-Binding Proteins, and VDR Polymorphisms in Individuals with Hyperglycaemia.* *Nutrients.* 2022. 14(15). 3147. doi: 10.3390/nu14153147.
19. Fiaz H., Khan A.R., Abbas S. et al. *Association of vitamin D receptor polymorphisms with cardiometabolic conditions in Pakistani population.* *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2022. doi: 10.1024/0300-9831/a000772.
20. Filgueiras M.S., Suhett L.G., Silva M.A. et al. *Lower vitamin D intake is associated with low HDL cholesterol and vitamin D insufficiency/deficiency in Brazilian children.* *Public Health Nutr.* 2018. 21(11). 2004-2012. doi: 10.1017/S1368980018000204.
21. 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.
22. González Rojo P., Pérez Ramírez C., Gálvez Navas J.M. et al. *Vitamin D-Related Single Nucleotide Polymorphisms as Risk Biomarker of Cardiovascular Disease.* *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(15). 8686. doi: 10.3390/ijms23158686.
23. Gross A.M., Ajay S.S., Rajan V. et al. *Copy-number variants in clinical genome sequencing: deployment and interpretation for rare and undiagnosed disease.* *Genet. Med.* 2019. 21. 1121-1130. doi: 10.1038/s41436-018-0295-y.
24. He L., Wang M. *Association of vitamin D receptor-a gene polymorphisms with coronary heart disease in Han Chinese.* *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. 8(4). 6224-6229.
25. 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.
26. Krasniqi E., Boshnjaku A., Wagner K.H. et al. *Association between Polymorphisms in Vitamin D Pathway-Related Genes, Vitamin D Status, Muscle Mass and Function: A Systematic Review.* *Nutrients.* 2021. 13(9). 3109.
27. Lacerda de Lucena L., Silva A.S., Nascimento R.A.F.D. et al. *Relationship between BsmI polymorphism and VDR gene methylation profile, gender, metabolic profile, oxidative stress, and inflammation in adolescents.* *Nutr. Hosp.* 2021. 38(5). 911-918. doi: 10.20960/nh.03383.
28. Latic N., Erben R.G. *Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure.* *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21(18). 6483.
29. 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.
30. Ma L., Wang S., Chen H. et al. *Diminished 25-OH vitamin D<sub>3</sub> levels and vitamin D receptor variants are associated with susceptibility to type 2 diabetes with coronary artery diseases.* *J. Clin. Lab. Anal.* 2020. 34(4). e23137. doi: 10.1002/jcla.23137.
31. Mahjoubi I., Kallel A., Sbai M.H. et al. *Lack of association between FokI polymorphism in vitamin D receptor gene (VDR) & type 2 diabetes mellitus in the Tunisian population.* *Indian J. Med. Res.* 2016 Jul. 144(1). 46-51. doi: 10.4103/0971-5916.193282.
32. Mahto H., Tripathy R., Das B.K. et al. *Association between vitamin D receptor polymorphisms and systemic lupus erythematosus in an Indian cohort.* *Int. J. Rheum. Dis.* 2018 Feb. 21(2). 468-476. doi: 10.1111/1756-185X.13245.
33. Maia J., da Silva A.S., do Carmo R.F. et al. *The association between vitamin D receptor gene polymorphisms (TaqI and FokI), type 2 diabetes, and micro-/macrovascular complications in postmenopausal women.* *Appl. Clin. Genet.* 2016. 9. 131-136. doi: 10.2147/TACG.S101410.
34. Malecki M.T., Frey J., Moczulski D. et al. *Vitamin D receptor gene polymorphisms and association with type 2 diabetes mellitus in a Polish population.* *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2003. 111(8). 505-509. doi: 10.1055/s-2003-44711.
35. Maruthai K., Sankar S., Subramanian M. *Methylation Status of VDR Gene and its Association with Vitamin D Status and VDR Gene Expression in Pediatric Tuberculosis Disease.* *Immunol. Invest.* 2022. 51(1). 73-87. doi: 10.1080/08820139.2020.1810702.
36. Memon M.A., Baig S., Siddiqui P.Q.R. *FokI VDR Gene Polymorphisms as the Risk factor for Diabetes Mellitus.* *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2022. 32(5). 581-585. doi: 10.29271/jcpsp.2022.05.581.
37. 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.
38. Neves J.P.R., Queiroz D.J.M., Araújo E.P.S. et al. *Variants rs1544410 and rs2228570 of the vitamin D receptor gene and glycemic levels in adolescents from Northeast Brazil.* *Nutr. Hosp.* 2020. 37(1). 21-27. doi: 10.20960/nh.02587.
39. Peplies J., Börnhorst 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.
40. Pilz S., Zittermann A., Trummer C. et al. *Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence.* *Endocr. Connect.* 2019 Feb 1. 8(2). R27-R43. doi: 10.1530/EC-18-0432.
41. Pramono A., Jocken J.W.E., Essers Y.P.G. et al. *Vitamin D and Tissue-Specific Insulin Sensitivity in Humans With Overweight/Obesity.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019. 104(1). 49-56. doi: 10.1210/jc.2018-00995.
42. Rajljević D., Peršić V., Markova-Car E. et al. *Study of vitamin D receptor gene polymorphisms in a cohort of myocardial infarction patients with coronary artery disease.* *BMC Cardiovascular Disorders.* 2021. 21(1). 188. doi: 10.1186/s12872-021-01959-x.
43. RefSeq: NCBI Reference Sequence Database. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq>.
44. Richards S., Aziz N., Bale S. et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American*

College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015 May. 17(5). 405–24. doi: 10.1038/gim.2015.30.

45. Ruiz-Ballesteros A.I., Meza-Meza M.R., Vizmanos-Lamotte B. et al. Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Dec 17. 21(24). 9626. doi: 10.3390/ijms21249626.

46. Saggese G., Vierucci F., Prodam F. et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital. J. Pediatr.* 2018 May 8. 44(1). 51. doi: 10.1186/s13052-018-0488-7.

47. Sattar N.A., Shaheen S., Hussain F. et al. Association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in North England population with type 2 diabetes mellitus. *Afr. Health Sci.* 2021 Mar. 21(1). 8–14. doi: 10.4314/ahs.v21i1.3.

48. Shi X.Y., Huang A.P., Xie D.W. et al. Association of vitamin D receptor gene variants with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *BMC Med. Genet.* 2019. 20(1). 32. doi: 10.1186/s12881-019-0763-5.

49. Stenson P.D., Mort M., Ball E.V. et al. The Human Gene Mutation Database (HGMD®): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. *Hum. Genet.* 2020. 139(10). 1197–1207. doi: 10.1007/s00439-020-02199-3.

50. Triantos C., Aggeletopoulou I., Kalafateli M. et al. Prognostic significance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms in liver cirrhosis. *Sci. Rep.* 2018 Sep 14. 8(1). 14065. doi: 10.1038/s41598-018-32482-3.

51. Usategui-Martín R., De Luis-Román D.A., Fernández-Gómez J.M. et al. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Mo-

dify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022 Jan 15. 14(2). 360. doi: 10.3390/nu14020360.

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

53. Wu H., Ballantyne C.M. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ. Res.* 2020. 126(11). 1549–1564. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315896.

54. Xenos K., Papasavva M., Raptis A. et al. Vitamin D Supplementation and Genetic Polymorphisms Impact on Weight Loss Diet Outcomes in Caucasians: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Study. *Front. Med. (Lausanne).* 2022. 9. 811326. doi: 10.3389/fmed.2022.811326.

55. Yan X., Wei Y., Wang D. et al. Four common vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease susceptibility: a trial sequential analysis. *PLoS One.* 2022 Oct 3. 17(10). e0275368. doi: 10.1371/journal.pone.0275368.

56. Yuzbashian E., Asghari G., Hedayati M. et al. Determinants of vitamin D receptor gene expression in visceral and subcutaneous adipose tissue in non-obese, obese, and morbidly obese subjects. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2019. 187. 82–87. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.11.004.

57. Zatterale F., Longo M., Naderi J. et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front. Physiol.* 2020. 10. 1607. doi: 10.3389/fphys.2019.01607.

Received 12.03.2023

Revised 06.04.2023

Accepted 11.04.2023 ■

#### Information about authors

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

Anna Nikulina, PhD, Associate Professor, 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 system disorders” (No. 0118U006629), “Prediction of the development of childhood diseases associated with civilization” (No. 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 Abaturov* — 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

### Генетично детермінована рецепція вітаміну D при метаболічно нездоровому ожирінні в дітей

**Резюме. Актуальність.** Геномні ефекти вітаміну D визначаються конформаційними змінами в структурі рецептора вітаміну D (vitamin D receptor — VDR), детермінованими однонуклеотидними варіантами (single nucleotide variants — SNV) гена *VDR*. **Метою** нашого дослідження є вивчення асоціації SNV гена *VDR* із метаболічно нездоровим ожирінням (МНО) в дітей. **Матеріали та методи.** Обстежено 252 дитини з ожирінням віком 6–18 років. Основну групу (n = 152) становили діти з МНО. Контрольну групу (n = 100) представили діти з метаболічно здоровим ожирінням. У 31 дитини основної та 21 дитини контрольної груп проведено повногеномне секвенування (SeGat, Germany). В усіх пацієнтів вимірювали рівень сироваткового 25-гідроксिवітаміну D (Synovo, Ukraine). Для верифікації результатів застосовували розрахунок коефіцієнта кореляції Спірмена (r) і р-значення для кожної змінної, а також біоінформаційний аналіз. **Результати.** Ідентифіко-

вано п'ять SNV гена *VDR*: rs2228570 (1 варіація числа копій ДНК (CNV): c.2T>C у 94,23 %); rs731236 (2 CNV: c.11056T>C, c.1206T>C у 65,38 %); rs10783218 (2 CNV: c.296+8C>T, c.146+8C>T у 7,69 %); rs2228572 (2 CNV: c.57C>T, c.207C>T в 1,92 %); rs12721365 (2 CNV: c.1059C>T, c.909C>T в 1,92 % пацієнтів). Кореляція між дефіцитом вітаміну D і SNV *VDR* відзначена для таких генотипів: AA rs12721365 (r = 0,41), AA rs2228572 (r = 0,39) та GG rs 2228570 (r = –0,27), p < 0,05. Кореляція між SNV *VDR* та МНО спостерігалася при таких генотипах: AA rs12721365 (r = 0,21), AA rs2228572 (r = 0,21), GG rs731236 (r = –0,15) та GG rs2228570 (r = –0,31), p < 0,05. **Висновки.** Генотипи AG SNV *VDR* rs12721365, rs2228572 високо асоційовані з розвитком МНО.

**Ключові слова:** ген рецептора вітаміну D; секвенування наступного покоління; аналіз однонуклеотидних варіантів гена; діти; метаболічно нездорове ожиріння

## Prediction of the chronicity of inflammatory diseases of the urinary system in children

**Abstract. Background.** The purpose was stratification of factors that lead to the chronicity of inflammatory diseases of the urinary system in children, as well as creation of a mathematical model for predicting their course. **Materials and methods.** The research group consisted of 97 children (average age —  $10.0 \pm 1.3$  years). The main group was divided into subgroups: the first one — 43 children with acute urinary tract infections (UTIs), the second one — 34 patients with chronic UTIs. The control group consisted of 20 conditionally healthy children. The content of  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , vitamin D-binding protein, inducible nitric oxide synthase (NOS2), cystatin C, cathelicidin, hepcidin, lactoferrin, interleukins 6, 15 was investigated by immunoenzymatic analysis. The impact of factor characteristics on the process of UTI chronicity was evaluated using factor and cluster analyses. A logistic regression equation was used to predict the probability of developing chronic UTIs. The quality of the constructed model was assessed by its sensitivity and specificity, and receiver operator characteristic (ROC) analysis was also used. **Results.** It was found that 6 factors had the greatest significance: the factor of functional disorders of the urinary tract, the factor of comorbid conditions, the protective factor, the immune factor, chronic foci of the disease, and the NOS2 factor. According to the results of logistic regression, the model for predicting the probability of developing chronic UTI in children had the form of an equation that included 6 variables (early manifestation of the disease, vitamin D level, vesicoureteral reflux, dysmetabolic nephropathy, neurogenic bladder, UTI in the mother in childhood). The classification ability of the model was determined based on the data of the training sample and was 75.0 %. The sensitivity of the model was 78.3 %, and the specificity was 76.5 %. The area under the ROC curve that corresponded to our mathematical model was equal to 0.776. The Gini index was 55.2 %, which corresponds to the good quality of the model. **Conclusions.** The process of chronicity of the inflammatory process in the urinary system in children occurs under the conditions of the interaction of some pathological factors. The leading risk factors for the chronicity of the inflammatory process are the presence of functional disorders of the urinary tract, early manifestation of the disease, the level of vitamin D, intestinal dysfunction, and the presence of UTI in the mother in childhood.

**Keywords:** children; infection of the urinary system; pyelonephritis; cystitis; vitamin D; immune system

### Introduction

According to the data of the Ministry of Health of Ukraine, namely the Center of Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine, the negative dynamics of the primary morbidity of the population is noted, particularly due to genitourinary diseases [1]. Among children aged 0–18 years, the most common microbial and inflammatory diseases of the genitourinary system are urinary tract infections (UTIs) [2]. More than 1 million children with a diagnosis of UTI visit the hospital annually, 500,000 visit the emergency department, and more than 50,000 children are

hospitalized [3]. The frequency of UTI recurrence ranges from 8 to 30 % among children in high-income countries [4]. Risk factors for UTI can be behavioral, anatomical, or genetic and depend on both the population and the form of disease. Understanding the risk factors associated with the chronicity of UTIs can help physicians adapt preventive strategies to effectively reduce the development of UTIs [5].

**The purpose** of the research was stratification of factors that lead to the chronicity of inflammatory diseases of the urinary system in children, as well as the creation of a mathematical model for predicting their course.

## Materials and methods

We examined 97 children aged 6 to 14 (on average  $10.0 \pm 1.3$ ) years who were receiving inpatient treatment at the Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital of the Zaporizhzhia Regional Council in 2018–2020. The main study group included 77 children with primary urinary tract infections. Patients with urinary tract abnormalities, as well as those who received antibacterial therapy prior to the experiment, were excluded from the study. The children were divided into groups taking into account the classification and criteria for the diagnosis of UTI, according to the 2021 European Association of Urology guidelines (levels of evidence I, II) [6] and the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 627 dated 03.11.2008 [7].

The main group was divided into two subgroups. The first one included 43 children with acute inflammatory diseases of the urinary system: 17 with acute pyelonephritis, 16 with acute cystitis, and 10 with unspecified urinary system infections. The second subgroup included 34 patients with chronic inflammatory diseases of the urinary system: 27 children were diagnosed with chronic pyelonephritis, and 7 children were diagnosed with chronic cystitis. The control group consisted of 20 conditionally healthy children without signs of inflammation of the urinary system.

The serum inducible nitric oxide synthase (NOS2), cystatin C, cathelicidin, hepcidin, lactoferrin, interleukin (IL) 6, IL-15, vitamin D-binding protein (DBP), as well as 1,25-dihydroxyvitamin D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) concentrations were evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using commercial kits: ELISA Kit for Nitric Oxide Synthase 2, Inducible (NOS2) (Cloud-Clone Corp., USA); Cystatin C Human ELISA (BioVendor, Czech Republic); LL-37, Human, ELISA kit (Hycult Biotech, Netherlands); Hpcidin-25 (human) Enzyme Immunoassay Kit (H-sr, pl): Extraction Free (USA); Human LTF/LF (Lactoferrin) ELISA Kit (Elabscience, USA); Human IL-6 (Interleukin 6) ELISA Kit (Elabscience, USA); Human IL-15 (Interleukin 15) ELISA Kit (Elabscience, USA); 1,25-Dihydroxy Vitamin D EIA (Immunodiagnostic Systems, UK); Human DBP (Vitamin D Binding Protein) ELISA Kit (Elabscience, USA).

Mathematical analysis and statistical processing of the data were performed using the Statistica for Windows 13.0 (JPZ8041382130ARCN10-J) and IBM SPSS Statistics 23 licensed program. We used correlation analysis with determination of Spearman's rank correlation coefficient. The method of factor analysis was used to identify the signs mostly associated with the development of urinary system infections. Spearman's correlation matrix was basis of modeling for the selection of factor complexes, followed by the determination of the factor loading of the studied indicators. The Varimax raw orthogonal rotation method was used to select indicators with a high factor loading on the complex (over 0.6). Factor analysis using Varimax raw rotation was performed taking into account the results of the initial analysis and using the principal components to describe the dispersion of the data array. Major factors were determined using Kaiser test and Cattell scree plot. To identify stable groups of factors characterized by the commonality of the studied parameters for the entire sample,

a cluster analysis was conducted. The object classification procedure was carried with hierarchical clustering by the method of centroid-based clustering whose graphic representation was demonstrated by constructing a dendrogram. The Euclidean distance was used as a measure of the distance between the formed clusters. The method of genetic algorithm was applied to identify the factors mostly associated with the risk of developing chronic inflammatory diseases of the urinary system [8]. The logistic regression equation was used to predict the probability of developing chronic UTIs:

$$p = 1 / (1 + \exp(-z)),$$

where  $z = a_0 + a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + \dots + a_n \cdot x_n$ , where  $x_1, \dots, x_n$  are independent variables, and  $a_0, \dots, a_n$  are regression coefficients.

If the calculated value of  $p \geq 0.5$ , then this patient should be classified to the risk group for chronic inflammatory diseases of the urinary system. If the calculated value of  $p < 0.5$ , then the probability of chronicity of the inflammatory process is quite low.

The quality of the constructed model was assessed by its sensitivity and specificity [9]. To determine the quality of the obtained predictive model, receiver operator characteristic (ROC) analysis was used, and the area under the ROC curve (AUC) was calculated. Value from 0.9 to 1 corresponds to excellent model quality, 0.8–0.9 is very good, 0.7–0.8 is good, 0.6–0.7 is average, 0.5–0.6 — unsatisfactory. To assess the discriminative ability of the model, the Gini index was calculated according to the formula:

$$\text{Gini} = 2 \cdot (\text{AUC} - 0.5) \cdot 100.$$

Gini index  $> 40\%$  corresponds to the acceptable quality of the method, Gini  $> 60\%$  is an excellent quality analysis.

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

## Results

In order to study the aspects that determined the development of the chronic process in the urinary system, a factor analysis was conducted with the selection of the principal components that can cause the chronicity of the inflammation in the urinary tract. Potentially significant factors were singled out, namely patient's gender, UTI episodes in mother during pregnancy, frequent UTIs in mother in childhood, the presence of vulvitis, bowel dysfunction, neurogenic bladder, dysmetabolic nephropathy, vesicoureteral reflux, chronic foci of the disease, the manifestation of the disease, erythrocyte sedimentation rate, leukocytes in blood and urine, creatinine, urea, the etiology of the pathogen and the levels of cystatin C, cathelicidin (LL-37),



lactoferrin, NOS2, IL-6, IL-15, hepcidin, DBP, as well as vitamin D<sub>3</sub>.

According to the results of the factor analysis based on the Kaiser test and the Cattell scree plot, 6 factors with eigenvalues more than 1 were determined. The obtained data are shown in Table 1.

As can be seen from Table 1, these factors described 71.34 % of the total variance of the variables under study. It is worth noting that the first 4 factors described the greater part (54.926 %) of the total load, which indicated that they determine the main pathogenetic aspects for the development of the chronic inflammatory process in the urinary tract of the examined patients.

Later, using the method of principal components, we created a matrix of factor loadings. The results are shown in Table 2.

According to the data in Table 1, the most significant was factor 1, which described 19.342 % of the total variance, and, according to the data in Table 2, included 3 variables with the leading factor loading: neurogenic bladder (factor loading 0.646), vesicoureteral reflux (factor loading -0.726), early disease manifestation (factor loading 0.795). Conditionally, we have designated this factor as the factor of functional disorders of the urinary tract.

Early manifestation of the disease meant that the first episode of pyelonephritis occurred between the ages of 3 and 6 years.

The second factor accounted for 13.403 % of the total variance and included vulvitis (factor loading 0.759), intestinal dysfunction (factor loading 0.770), and dysmetabolic nephropathy (factor loading 0.682). We tentatively called this factor the factor of comorbid conditions.

Factor 3 accounted for 12.269 % of the total variance and included cystatin C (factor loading 0.740) and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> level (factor loading 0.632). This factor was conventionally designated as a protective factor.

The fourth factor described 9.912 %. It included the following indicators: IL-6 (factor loading -0.829) and DBP content (factor loading 0.775). Conventionally, this factor was designated as immune factor.

The fifth factor described 8.595 % of the total variance and included the presence of chronic disease foci (factor loading -0.826). This indicates that untimely sanitation of chronic foci of diseases can be one of the predictors for chronicity of urinary tract infections.

The last sixth factor described 7.821 % of the total variance and included the level of inducible NO synthase (factor loading 0.825).

**Table 1. The total variance of the variables represented by the leading 6 factors for chronic UTIs**

Factor	Eigenvalues	Total variance, %	Cumulative percentage
1	3.288	19.342	19.342
2	2.279	13.403	32.746
3	2.086	12.269	45.014
4	1.685	9.912	54.926
5	1.461	8.595	63.521
6	1.330	7.821	71.342

**Table 2. Estimated factor loadings on the studied indicators in children with chronic inflammatory diseases of the urinary system**

Indicator	Factor loadings					
	1	2	3	4	5	6
Vulvitis		0.759				
Intestinal dysfunction		0.770				
Neurogenic bladder	0.646					
Dysmetabolic nephropathy		0.682				
Chronic foci of the disease					-0.826	
Vesicoureteral reflux	-0.726					
Early disease manifestation	0.795					
Cystatin C			0.740			
DBP				0.775		
IL-6				-0.829		
NOS2						0.825
Vitamin D			0.632			

Taking into account the obtained data of the factor analysis, a cluster analysis was performed. And, based on the results of the hierarchical cluster analysis, the interaction of factors for the development of the chronic inflammatory process in the urinary system of children was determined (Fig. 1).

According to Fig. 1, 2, main clusters were formed for children with chronic UTI. The first cluster indicates the correlation between vulvitis and intestinal dysfunction and dysmetabolic nephropathy and the presence of chronic disease foci. As you can see, cluster 1 describes the relationship between concomitant pathologies in children with chronic inflammatory diseases of the urinary system.

Hierarchical cluster analysis data show that there is also an associative relationship between DBP, NOS2 and IL-6, which is quite logical, because they are all linked to the body's immune response. Further, we observe an associative relationship between urinary dysfunction (neurogenic bladder, vesicoureteral reflux), early manifesta-

tion of the disease, and levels of vitamin D and cystatin C (cluster 2).

The next stage of the work was the creation of a mathematical model for predicting the development of chronic inflammatory diseases of the urinary system in children using the binary logistic regression. To identify the factors mostly associated with the risk of developing chronic UTIs in children, the most significant features were selected using the genetic algorithm method. The obtained results are presented in Table 3.

According to the results of the logistic regression, the model for predicting the probability of developing chronic inflammatory diseases of the urinary system in children had the form of an equation:

$$Z = 1 / (1 + \exp(-8.053 + 0.365X_1 + 0.280X_2 + 1.579X_3 + 1.243X_4 + 1.118X_5 - 0.894X_6)).$$

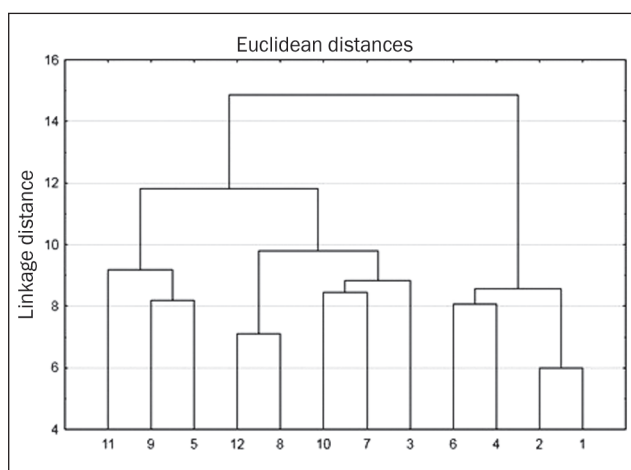
The classification ability of the model was determined based on the data of the training sample and was 75.0 % (Table 4). The sensitivity of the model was 78.3 %, and the specificity was 76.5 %.

The diagnostic significance of the obtained mathematical model was determined by ROC analysis (Fig. 2). The logistic regression equation is represented by the AUC. The AUC that corresponded to our mathematical model was equal to 0.776. The Gini index was 55.2 %, which indicated the good quality of the model.

## Discussion

The results of the study showed that the factor of functional disorders of the urinary tract, the factor of comorbid conditions, the protective factor, the immune factor, as well as the presence of chronic foci of diseases and the level of NOS2 played a certain role in the chronicity of inflammatory diseases of the urinary system.

The presence of abnormalities in the urinary system was ruled out in all children under observation. Accordingly, the early manifestation of the disease, namely the development of the first case of pyelonephritis at the age of 3 to 6 years, had other causes, for example, functional disorders of the urinary tract, disruption of intracellular signaling cascades of innate immunity, etc. The innate immune system plays an important role in the prevention



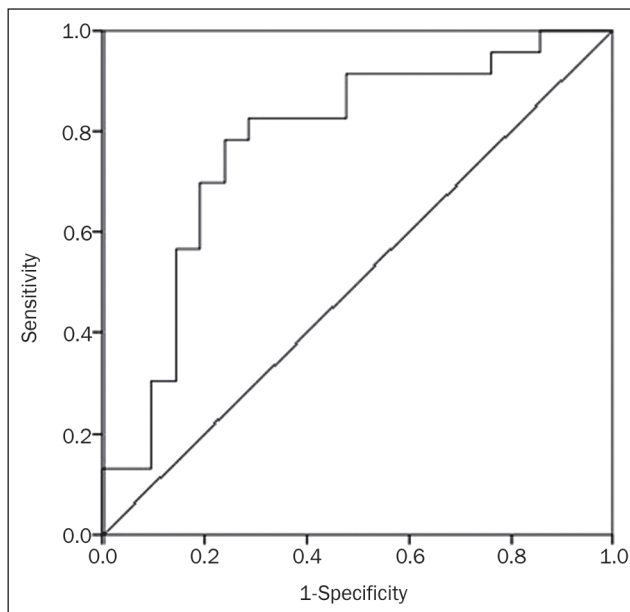
**Figure 1. Dendrogram of the cluster analysis of the leading pathogenetic factors in the development of chronic inflammatory diseases of the urinary system: 1 – vulvitis, 2 – intestinal dysfunction, 3 – neurogenic bladder, 4 – dysmetabolic nephropathy, 5 – IL-6, 6 – chronic foci of the disease, 7 – early manifestation of the disease, 8 – cystatin C, 9 – NOS2, 10 – vesicoureteral reflux, 11 – DBP, 12 – vitamin D**

**Table 3. Signs included in the prediction model of the probability of developing chronic inflammatory diseases of the urinary system in children**

Name of the sign	Trait level	Regression coefficient	Standard error
Early disease manifestation	$X_1$	0.365	0.689
Vitamin D	$X_2$	0.280	0.201
Vesicoureteral reflux	$X_3$	1.579	0.906
Dysmetabolic nephropathy	$X_4$	1.243	0.986
Neurogenic bladder	$X_5$	1.118	0.840
Mother's UTI in childhood	$X_6$	-0.894	0.785
	Constant	-8.053	5.176

of recurrent UTIs, because it generates a faster response to invading pathogens [10]. According to Godaly G. et al. (2015), susceptibility to UTI is determined by the efficiency of the host organism's defense, and the weakening of innate immunity initially leads to asymptomatic bacteriuria [11]. Rudaitis S. et al. (2009) demonstrated that a first urinary tract infection at the age of  $\leq 6.5$  years is a risk factor for recurrent UTIs (odds ratio 0.9; 95% confidence interval 0.85–0.98) [12]. In our work, we showed that the development of an acute UTI at the age of 3 to 6 years is a predictor of a chronic inflammatory process in the urinary system, which, apparently, reflected an inadequate immune response in these children.

The relevance of the factor of functional disorders of the urinary tract was confirmed by the works of several researchers. So, Chase J. et al. (2010) indicated that the inability to empty the bladder often leads to urinary retention, urinary stasis, and ineffective elimination of uropathogens [13], thereby increasing the risk of recurrent UTIs. Becknell V. et al. (2015) showed that increased bladder pressure due to poor emptying can also cause a secondary vesicoureteral reflux, which increases the potential risk of kidney damage, namely the development of pyelonephritis [3].



**Figure 2. ROC curve of the logistic regression equation for predicting the development of chronic inflammatory diseases of the urinary system in children**

According to the literature, concomitant pathologies can contribute to the development of UTI, complicate its course and act as a background for the chronicity of the process [14]. This is also confirmed in our research. Becknell V. et al (2015) noted in their work that with intestinal dysfunction, a large intestine filled with feces can make it difficult to empty the bladder and increases the risk of developing both primary UTI and recurrence [3]. In addition, Abaturov O.E., Vakulenko L.I. (2019) showed that dysmetabolic nephropathy was a concomitant pathology in chronic pyelonephritis in more than half of children [15]. During our factor analysis, the presence of dysmetabolic nephropathy was also considered the comorbid conditions factor.

Commenting on the role of the protective factor to which we attributed the levels of cystatin C and vitamin D<sub>3</sub>, it is important to emphasize that cystatin C plays a fundamental role in many biological processes, such as protein metabolism, regulation of phagocytosis of innate immune cells, activation of progenitor proteins, mediated antigen presentation, and apoptosis [16]. Vitamin D<sub>3</sub> is an important antimicrobial peptide that takes an active part in the body's defense due to its antimicrobial activity against a wide range of pathogens [17], and is also capable of controlling immune function at various levels by stimulating autophagy, mediating the expression of the antimicrobial peptide LL-37 [18].

According to the data obtained in our factor analysis, the immune factor included the levels of DBP and IL-6. Pursuant to literature data, DBP, in addition to transporting vitamin D metabolites, performs other, no less important functions, including influence on the functioning of the immune system due to macrophage activation, participation in chemotaxis, etc. [19]. For its part, IL-6 is a multifunctional cytokine that regulates numerous body functions, such as the response of the acute phase of inflammation [20]. Also, Bikle D.D. and Schwartz J. (2019) noted in their study that certain cytokines, such as IL-6, increase the production of DBP [21].

According to the literature, inducible NO synthase, albeit in small amounts, is also present in the blood under normal physiological conditions, but is expressed in response to the invasion of pathogens and/or inflammatory cytokines. Once induced, NOS2 produces large, sustained amounts of NO, which in turn can limit growth or be lethal to pathogens [22]. In our study, NOS2 was singled out as a separate factor, which emphasizes its importance in the process of UTI chronicity.

**Table 4. Classification of the calculated probability of developing chronic inflammatory diseases of the urinary system in children**

	Predicted by regression equation		Coincidence, %
	Acute UTIs	Chronic UTIs	
Acute UTIs	15	6	71.4
Chronic UTIs	5	18	78.3
In total			75.0

## Conclusions

1. The chronicity of the inflammatory process in the urinary system of children occurs under the interaction of several pathological factors. Based on the analysis, a model was created to predict the occurrence of chronic inflammatory diseases of the urinary system in children with acute UTI.

2. It has been found that a significant contribution to the development of chronic inflammatory process in the urinary system is made by the presence of functional disorders of the urinary tract in combination with an inadequate, non-specific immune response, the mediated symptom of which is the early manifestation of the acute process. Vitamin D level, intestinal dysfunction, and the presence of UTI in the mother in childhood are also leading risk factors for the chronicity of the inflammatory process.

3. The determined risk factors and the results of prognostic modeling should be used in groups at high risk of developing a chronic inflammatory process in the urinary system.

## References

- Center of Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. The state of health of children aged 0–17 years in Ukraine and the provision of medical care to them in 2021. Kyiv: 2022. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXXI.html> (in Ukrainian).
- Bezruk V.V. Urinary tract infection in children: etiological structure, age and gender characteristics. *Child's Health*. 2015. 7. 113–117 (in Ukrainian).
- Becknell B., Schober M., Korbel L., Spencer J. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2014. 13(1). 81–90. doi: 10.1586/14787210.2015.986097.
- Autore G., Bernardi L., La Scola C., Ghidini F., Marchetti F., Pasini A. et al. Management of Pediatric Urinary Tract Infections: A Delphi study. *Antibiotics*. 2022. 11(8). 1122. doi: 10.3390/antibiotics11081122.
- Storme O., Tirán Saucedo J., Garcia-Mora A., Dehesa-Dávila M., Naber K.G. Risk factors and predisposing conditions for urinary tract infection. *Ther. Adv. Urol.* 2019 May 2. 11. 1756287218814382. doi: 10.1177/1756287218814382.
- Hoen L., Bogaert G., Radmayr C., Dogan H., Nijman R. et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *European Urology*. 2021. 79. S446–S448.
- Zakon.rada.gov.ua. Treatment protocol for children with urinary tract infections and tubulointerstitial nephritis. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0627282-08#Text> (in Ukrainian).
- Kiyomarsi F. Mathematics programming based on genetic algorithms education. *Procedia — Social and Behavioral Sciences*. 2015. 192. 70–6. doi: 10.1016/j.sbspro.2015.06.011.
- Lyakh Yu.E., Gurianov V.G. Mathematic modeling for classification problems in biomedicine. *Ukrainian Journal of Telemedicine and Medical Telematics*. 2012. 10(2). 69–76 (in Ukrainian).
- Ching C., Schwartz L., Spencer J.D., Becknell B. Innate immunity and urinary tract infection. *Pediatr. Nephrol.* 2020 Jul. 35(7). 1183–1192. doi: 10.1007/s00467-019-04269-9.
- Godaly G., Ambite I., Svanborg C. Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2015 Feb. 28(1). 88–96. doi: 10.1097/QCO.000000000000127.
- Rudaitis S., Pundziene B., Jievaltas M., Uktveris R., Kevelaitis E. Recurrent urinary tract infection in girls: do urodynamic, behavioral and functional abnormalities play a role? *J. Nephrol.* 2009 Nov-Dec. 22(6). 766–73.
- Chase J., Austin P., Hoebeke P., McKenna P.; International Children's Continence Society. The management of dysfunctional voiding in children: a report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J. Urol.* 2010 Apr. 183(4). 1296–302. doi: 10.1016/j.juro.2009.12.059.
- Geerlings S.E. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol. Spectr.* 2016 Oct. 4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0002-2012.
- Abaturov O.Ie., Vakulenko L.I. Prediction of chronic pyelonephritis course in children. *Perinatologiya i Pediatriya*. 2019. 2(78). 32–37. doi 10.15574/PP.2019.78.32 (in Ukrainian).
- Zi M., Xu Y. Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis. *Immunol. Lett.* 2018 Apr. 196. 80–90. doi: 10.1016/j.imlet.2018.01.006.
- Ismailova A., White J.H. Vitamin D, infections and immunity. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2022 Apr. 23(2). 265–277. doi: 10.1007/s11154-021-09679-5.
- Chun R.F., Peercy B.E., Orwoll E.S., Nielson C.M., Adams J.S., Hewison M. Vitamin D and DBP: The Free Hormone Hypothesis revisited. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014. 144. 132–7.
- Hertting O., Lühje P., Sullivan D., Aspenström P., Brauner A. Vitamin D-deficient mice have more invasive urinary tract infection. *PLOS ONE*. 2017. 12(7). doi: 10.1371/journal.pone.0180810.
- Al Rushood M., Al-Eisa A., Al-Atiyah R. Serum and Urine Interleukin-6 and Interleukin-8 Levels Do Not Differentiate Acute Pyelonephritis from Lower Urinary Tract Infections in Children. *J. Inflamm. Res.* 2020 Oct 28. 13. 789–797. doi: 10.2147/JIR.S275570.
- Bikle D.D., Schwartz J. Vitamin D binding protein, total and free vitamin D levels in different physiological and pathophysiological conditions. *Frontiers in Endocrinology*. 2019. 10. doi: 10.3389/fendo.2019.00317.
- Svensson L., Poljakovic M., Demirel I., Sahlberg C., Persson K. Host-Derived Nitric Oxide and Its Antibacterial Effects in the Urinary Tract. *Adv. Microb. Physiol.* 2018. 73. 1–62. doi: 10.1016/bs.ampbs.2018.05.001.

Received 01.04.2023

Revised 11.04.2023

Accepted 18.04.2023 ■

### Information about authors

Lezhenko H., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: genalezh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0851-4856>

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

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

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

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

Леженко Г.О., Захарченко Н.А.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

### Прогнозування хронізації запальних захворювань сечовидільної системи в дітей

**Резюме. Мета дослідження:** стратифікація факторів, що призводять до хронізації запальних захворювань сечовидільної системи в дітей, а також створення математичної моделі прогнозування їх перебігу. **Матеріали та методи.** Групу дослідження становили 97 дітей (середній вік —  $10,0 \pm 1,3$  року). Основну групу розділили на підгрупи: першу — 43 дитини з гострими інфекціями сечовивідних шляхів (ІСШ) та другу — 34 пацієнти з хронічними ІСШ. Контрольну групу становили 20 умовно здорових дітей. Рівні  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , вітамін D-зв'язуючого білка, індукованої синтази оксиду азоту (NOS2), цистатину С, кателіцидину, гепсидину, лактоферину, інтерлейкінів 6, 15 дослідили методом імуноферментного аналізу. За допомогою факторного та кластерного аналізів вивчали вплив факторних ознак на процес хронізації ІСШ. Для прогнозування ймовірності розвитку хронічних ІСШ використовували рівняння логістичної регресії. Якість побудованої моделі оцінювали за її чутливістю та специфічністю, також використовувався ROC-аналіз. **Результати.** Установлено, що найбільшу значущість мали 6 факторів: фактор функціональних розладів сечовивідних шляхів, фактор коморбідних станів, захисний фактор, імунний фактор,

хронічні вогнища захворювання та фактор NOS2. За результатами проведеної логістичної регресії модель прогнозу ймовірності розвитку хронічних ІСШ у дітей мала вигляд рівняння, що включало в себе 6 змінних (рання маніфестація захворювання, рівень вітаміну D, міхурово-сечовидний рефлюкс, дисметаболічна нефропатія, нейрогенний сечовий міхур, ІСШ у матері в дитинстві). Класифікаційна здатність моделі визначалася за даними навчальної вибірки і становила 75,0 %. Чутливість моделі — 78,3 %, специфічність — 76,5 %. Площа ROC-кривої, що відповідала нашій математичній моделі, дорівнювала 0,776. Індекс Gini становив 55,2 %, що відповідає добрій якості. **Висновки.** Процес хронізації запального процесу в сечовидільній системі в дітей відбувається в умовах взаємодії цілої низки патологічних факторів. Провідними факторами ризику хронізації запального процесу виступають наявність функціональних розладів сечовивідних шляхів, рання маніфестація захворювання, рівень вітаміну D, дисфункція кишечника, наявність ІСШ у матері в дитинстві.

**Ключові слова:** діти; інфекція сечовидільної системи; пієлонефрит; цистит; вітамін D; імунна система



UDC 616.5-002.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1583>

T.M. Volosovets<sup>1</sup>, I.G. Dikova<sup>2</sup>, O.V. Mozyrska<sup>2</sup>, N.A. Slyusar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Prevalence of dental caries in pediatric patients with atopic dermatitis

**Abstract. Background.** Children with atopic dermatitis may be at increased risk of developing dental caries. This problem is poorly understood and needs attention. The aim of this study was to investigate the oral health status of children and adolescents with atopic dermatitis. **Materials and methods.** One hundred children with atopic dermatitis aged 2 to 17 years, median of 6 [3.5; 10], and 103 children without atopic dermatitis, median age 7 [5; 12.5] years, were included in the study. Clinical parameters included age, sex, age of onset and severity of atopic dermatitis according to the SCORing AD index (SCORAD). Patients with at least one type of caries at any stage of progression (from white spots to carious lesions with pulpal damage) were included in the caries group. The risk of caries in the atopic dermatitis group and in healthy children, and the significance of the presence of asthma and allergic rhinitis for the development of caries were evaluated using the odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI). Results were considered statistically significant at the  $p < 0.05$  level. **Results.** Caries was detected in 46 % of children with atopic dermatitis and 22 % controls (OR = 2.9630, CI 1.6131–5.4424,  $p = 0.0005$ ). In the group of allergic rhinitis, 24 patients were found to have caries, and among those without allergic rhinitis, 22 children had caries. It was found that patients with concomitant allergic rhinitis were significantly more likely to develop caries (OR = 3.4406, CI 1.4693–8.0563,  $p = 0.0044$ ). No such significance was found depending on the presence of asthma (OR = 1.3986, CI 0.4913–3.9814,  $p = 0.5$ ). **Conclusions.** Children with atopic dermatitis have a significantly higher risk of dental caries than healthy children. Based on the results of our study, clinicians should be aware of dental manifestations in patients with atopic dermatitis and recommend regular dental examinations for early caries detection.

**Keywords:** atopic dermatitis; caries; children

### Introduction

Atopic dermatitis (AD) has become a serious medical and social problem because of its high prevalence, early onset and resistance to therapy, which adversely affect the physical and mental development of children and, in some cases, lead to disability and reduced quality of life for their families [1, 2].

Currently, there is a steady increase in the incidence of AD, which is associated with: early cessation of breastfeeding, irrational nutrition of children, especially in war-displaced populations, exposure to chemicals and adverse effects of the environment [3–6]. The aetiology and pathogenesis of AD in children are multifactorial. In addition to hereditary factors, food allergies, disturbed immune reac-

tivity, disorders of neuroendocrine regulation, metabolism and microcirculation, the presence of worm infestations and foci of chronic infection (caries, stomatitis, tonsillitis) are of significant importance [1, 7, 8].

Perugia C. et al. (2017) indicate a higher prevalence of AD in children who were patients of dental clinics compared to the general population, suggesting that dental diseases may be a component in the pathogenesis of AD and vice versa [8, 9]. For example, the results of a longitudinal study by Kalhan T.A. and co-authors (2017) demonstrated that children with AD have an increased risk of caries development up to the age of 3 years, which may have a common basis in ectodermal defects in the process of tissue development (structural defect hypothesis) [9].

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

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

Для кореспонденції: Мозирська Олена Вікторівна, доцент кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, вул. Алішера Навої, 3, м. Київ, 02125, Україна; тел. +38067 901 81 08; e-mail: elenmoz85@gmail.com

For correspondence: Mozyrska Olena, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Navoi st., 3, Kyiv, 02125, Ukraine; tel. +38067 901 81 08; e-mail: elenmoz85@gmail.com

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

Mouth breathing is not only known to be associated with such atopic diseases, including allergic rhinitis (AR) and asthma bronchiale (AS), but is also recognised as one of the common features in patients with AD [10–12]. Breathing through the mouth alters the protective mechanisms of the tissues of the oral cavity, as the oral mucosa is exposed to air during breathing, leading to an increased risk of disease, including the hard tissues of the teeth [13–15]. *S.mutans* was found to be highly prevalent in 70 % of mouth breathers and 43.3 % of controls, indicating a higher propensity for cariogenic activity [16].

As AD is a chronic, relapsing skin disease, most patients with moderate to severe AD are treated with systemic corticosteroids, immunomodulators and antihistamines. Long-term use of systemic corticosteroids is associated with opportunistic oral infections due to suppression of cellular immunity and phagocytosis. Javad et al. [17] confirmed that *Candida albicans* was isolated from the oral cavity of 23 % of patients with AD and 6 % of healthy controls ( $p < 0.05$ ). Antihistamines cause decreased salivation and xerostomia due to their antimuscarinic effects. As salivary secretion plays an important role in caries prevention, antihistamines, which are commonly used in AD, are also considered to be cariogenic drugs [18].

**The purpose** of this work is to investigate the oral health status of children and adolescents with atopic dermatitis.

## Materials and methods

Patients with AD ( $n = 100$ ), aged 2–17 years, median 6 years [3.5; 10], from the Allergology Department of Kyiv City Children's Clinical Hospital 2 were included in the study. The control group consisted of 103 children without AD, median age 7 years [5; 12.5]. This study was approved by the Ethics Committee of the Bogomolets National Medical University (Protocol No. 2 dated October 21, 2020), all patients/parents of sick children gave informed consent to participate. The diagnosis of AD was made according to the criteria of Hanifin & Rajka.

Clinical parameters of the patients included age, sex, age of onset and severity of AD. The severity of AD was assessed using the SCORAD index (SCORAD). Patients with at least one carious lesion (from white spots to a carious cavity with pulpal damage) were included in the group of children with carious lesions.

Inclusion criteria were age 2–17 years, duration of AD more than 1 year. Exclusion criteria were as follows: severe systemic disease or malignant neoplasm, mental disorder and impaired psychomotor development.

Statistical processing of the obtained data was performed with the statistical package IBM SPSS Statistics Base (version 22) and the software EZR version 1.32 (graphical interface of the R environment, version 2.13.0). Continuous variables were described as median [I quartile; III quartile], and qualitative variables were presented as frequencies and percentages [ $n$  (%)]. The risk of caries in the group with AD and in healthy children and the significance of the presence of BA and AR for the development of caries were estimated by the odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI). The results were considered statistically significant at the  $p < 0.05$  level.

## Results

Dental health was assessed in 100 children with AD, aged 2 to 17 years, median age 6 [3.5; 10], and 103 children without AD, median age 7 [5; 12.5]. There were 56 boys (56 %) and 44 girls (44 %) among the patients, and 49 boys (47 %) and 54 girls (53 %) among the healthy children. The median disease duration in the patient group was 5 [3; 9] years. The median SCORAD severity index was 30 [28; 55] points. In this group of patients, 17 patients had BA and 37 patients had RA.

The following results were obtained: 46 (46 %) children with AD and 23 healthy children (22 %) had carious lesions. The difference was statistically significant (OR = 2.9630, CI 1.6131–5.4424,  $p = 0.0005$ ). We compared the frequency of caries detection in children with concomitant allergic diseases — BA and RA — and those without. In the group of children with AR, caries was detected in 24 children, in the group of children without AR — in 22 children. It was found that children with concomitant AR had significantly more carious lesions (OR = 3.4406, CI 1.4693–8.0563,  $p = 0.0044$ ). In the group of children with concomitant AR, caries was found in 9 children, and in the group without AR — in 37 children. No such significance was found depending on the presence of AD (OR = 1.3986, CI 0.4913–3.9814,  $p = 0.5$ ).

## Discussion

This study demonstrated that children with AD are prone to the occurrence and development of carious lesions (OR = 2.9630, CI 1.6131–5.4424,  $p = 0.0005$ ). In addition, children with concomitant AR also have an increased risk of the occurrence and development of carious lesions (OR = 3.4406, CI 1.4693–8.0563,  $p = 0.0044$ ). This may be due to the presence of genetic abnormalities of the epithelium and mouth breathing due to obstructed nasal breathing.

Among the multifactorial aetiologies of dental caries, some risk factors, particularly genetic ones, are considered to be common with AD-related factors. In a recent study, polymorphisms in the keratin hair and epithelium gene (KRT75) contributed to increased changes in enamel structure. A possible association between hair disorders and susceptibility to the onset and development of carious lesions has been demonstrated [19]. Similarly, barrier abnormalities in Alzheimer's disease, also caused by various genetic mutations, may play a role in caries pathogenesis [20]. The distal homeobox gene has been shown to play a critical role in both enamel formation and regulation of epidermal differentiation, and a polymorphism in the Toll-like receptor 2 gene has also been associated with both AD and dental caries [21]. The filaggrin gene, which is expressed in both skin and oral mucosa, also influences the pathogenesis of dental caries in AD patients [22]. Thus, the absence of filaggrin in the oral mucosa contributes to epidermal barrier dysfunction, leading to dryness and infections caused by *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* and *Lactobacilli* [9].

Diseases of the oral cavity, such as caries and gingivitis, can have a negative impact on people's quality of life, and in the case of AD, the poor condition of the oral cavity may hinder its treatment and worsen its clinical manifestations [23]. A study of Igawa et al. showed that adults with AD who

had focal odontogenic infections (30 %) had a significant improvement in skin manifestations after 3 months of dental treatment [23]. Furthermore, a longitudinal study of Kalhan et al. (2017) found an association between early childhood caries and AD. They observed that children with AD had a higher risk of carious lesions occurring and developing at the age of 3 years (35.8 %) [9]. The authors believe that the association between these conditions is due to ectodermal defects that occurred during tissue development, as both caries and AD are associated with defects in structural genes (TLR2). In this study, carious lesions were observed in 41.3 % of patients, with a higher frequency in the mild AD group (45.16 %) compared to the moderate AD (40 %) and severe AD (37.5 %) groups, although the difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ) [10].

In the study of Stofella Sodr  C., was presented information that the index of decayed, missing and filled teeth in the permanent dentition (DMFT) was significantly higher in patients with mild AD than in patients with moderate AD (0.59; SD  $\pm$  1.06 vs. 0.07; SD  $\pm$  0.25;  $p = 0.011$ ) [7].

Scientific studies conducted with inclusion of patients with other atopic diseases, such as AD and RA, have shown conflicting results regarding the relationship between dental disease and manifestations of allergic disease in children and adolescents [14, 24]. A study of Shulman et al. discover that adolescents with severe AD with permanent teeth had lower DMFT and fewer carious lesions than systemically healthy controls, but the same relationship was not significant in children with primary dentition [25]. Hassanpour et al. (2019) have found a higher mean DMFT in patients with AD than in a healthy group ( $p < 0.05$ ) [26]. This finding supports the results of the paper showing that patients with AD who used inhaled corticosteroids were 6.4 times (OR = 6.41, 95% CI 1.88–21.08,  $p = 0.003$ ) more likely to have carious lesions than patients who did not use inhaled corticosteroids.

So in our opinion, with is supported by the results of previous studies, there is an association between AD and poor dental health in children. Children with AD form a risk group for the development of dental hard tissue disease and should be the focus of dental disease prevention efforts.

## Conclusions

Children with atopic dermatitis have a significantly higher risk of carious lesions than healthy children. Based on the results of our study, clinicians should be aware of dental manifestations in patients with atopic dermatitis and recommend regular dental examinations for early detection of carious lesions and prevention of their complications. Further studies with a prospective longitudinal design and more accurate diagnostic systems are needed to test the direct role of atopic dermatitis in the onset and progression of dental hard tissue lesions.

**Acknowledgements.** The authors thank the patients and their parents.

## References

1. Охотнікова О.М., Яковлева Н.Ю. Атопічний дерматит у дітей: епідеміологія, етіологія, патогенез, клініка і діагностика. Частина I. Ліки України. 2018. 1(217). 37-42. doi: 10.37987/1997-9894.2018.1(217).195374.

2. Silverberg J.I. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol. Clin.* 2017 Jul. 35(3). 283-289. doi: 10.1016/j.det.2017.02.002.

3. Волосовец А.П., Бекетова Г.В., Березенко В.С., Уманец Т.Р., Речкина Е.А. и др. Аллергический ринит у детей Украины: трансформация заболеваемости и распространенности за последние 24 года. *Педиатрия. Восточная Европа.* 2021. 3. 347-356. doi: 10.34883/PI.2021.9.3.003.

4.  zcelik S., Kulaç İ., Yazıcı M.,  cal E. Distribution of childhood skin diseases according to age and gender, a single institution experience. *Turk. Pediatr. Ars.* 2018 Jun 1. 53(2). 105-112. doi: 10.5152/TurkPediatrArs.2018.6431.

5. Волосовец О.П., Больбот Ю.К., Бекетова Г.В., Березенко В.С., Уманец Т.Р. и др. Алергічний марш у дітей України. Медичні перспективи. 2021. 26(4). 181-188. doi: 10.26641/2307-0404.2021.4.248227.

6. Волосовец О.П., Больбот Ю.К., Бекетова Г.В., Березенко В.С. и др. Алергічні та неалергічні захворювання шкіри у дітей України: ретроспективне вивчення поширеності та захворюваності за останні 24 роки. Мед. перспективи [Інтернет]. 26(3). 188-196. doi: 10.26641/2307-0404.2021.3.242319.

7. Stofella Sodr  C., Ferreira D.C., Vieira M.S., Sampaio Cavalcante F., Braga B.S. et al. Clinical oral profile of pediatric patients with atopic dermatitis: a cross-sectional study. *Oral Dis.* 2021 Oct. 27(7). 1834-1846. doi: 10.1111/odi.13721.

8. Perugia C., Saraceno R., Ventura A., Lor  B., Chiamonte C. et al. Atopic dermatitis and dental manifestations. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2017 Apr. 152(2). 122-125. doi: 10.23736/S0392-0488.16.05224-X.

9. Kalhan T.A., Loo E.X.L., Kalhan A.C., Kramer M.S., Karunakaran B. et al. Atopic dermatitis and early childhood caries: results of the GUSTO study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017 Jun. 139(6). 2000-2003. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.038.

10. Yamaguchi H., Tada S., Nakanishi Y., Kawaminami S., Shin T. et al. Association between Mouth Breathing and Atopic Dermatitis in Japanese Children 2–6 years Old: A Population-Based Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2015 Apr 27. 10(4). e0125916. doi: 10.1371/journal.pone.0125916.

11. Izuhara Y., Matsumoto H., Nagasaki T., Kanemitsu Y., Murase K. et al.; Nagahama Study Group. Mouth breathing, another risk factor for asthma: the Nagahama Study. *Allergy.* 2016 Jul. 71(7). 1031-6. doi: 10.1111/all.12885.

12. Barros J.R., Becker H.M., Pinto J.A. Evaluation of atopy among mouth-breathing pediatric patients referred for treatment to a tertiary care center. *J. Pediatr. (Rio J).* 2006 Nov-Dec. 82(6). 458-64. doi: 10.2223/JPED.1561.

13. Elad S., Heisler S., Shalit M. Saliva secretion in patients with allergic rhinitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006. 141(3). 276-80. doi: 10.1159/000095297.

14. Wongkamhaeng K., Poachanukoon O., Koontongkaew S. Dental caries, cariogenic microorganisms and salivary properties of allergic rhinitis children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2014 May. 78(5). 860-5. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.03.001.

15. Al-Awadi R.N., Al-Casey M. Oral health status, salivary physical properties and salivary Mutans Streptococci among a group of mouth breathing patients in comparison to nose breathing. *J. Bagh. Coll. Dent.* 2013. 25. 152-159.

16. Koga-Ito C.Y., Unterkircher C.S., Watanabe H., Martins C.A., Vidotto V., Jorge A.O. Caries risk tests and salivary levels of immunoglobulins to *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* in mouthbreathing syndrome patients. *Caries Res.* 2003 Jan-Feb. 37(1). 38-43. doi: 10.1159/000068225.



17. Javad G., Taheri Sarvtin M., Hedayati M.T., Hajheydari Z., Yazdani J., Shokohi T. Evaluation of *Candida* Colonization and Specific Humoral Responses against *Candida albicans* in Patients with Atopic Dermatitis. *Biomed. Res. Int.* 2015. 2015. 849206. doi: 10.1155/2015/849206.

18. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis.* 2003 Jul. 9(4). 165–76. doi: 10.1034/j.1601-0825.2003.03967.x.

19. Duverger O., Ohara T., Shaffer J.R., Donahue D., Zervas P. et al. Hair keratin mutations in tooth enamel increase dental decay risk. *J.Clin. Invest.* 2014 Dec. 124(12). 5219–24. doi: 10.1172/JCI78272.

20. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016 Mar 12. 387(10023). 1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.

21. Nibali L., Di Iorio A., Tu Y.K., Vieira A.R. Host genetics role in the pathogenesis of periodontal disease and caries. *J. Clin. Periodontol.* 2017 Mar. 44, Suppl. 18. S52–S78. doi: 10.1111/jcpe.12639.

22. De Benedetto A., Qualia C.M., Baroody F.M., Beck L.A. Filaggrin expression in oral, nasal, and esophageal mucosa. *J. Invest. Dermatol.* 2008 Jun. 128(6). 1594–7. doi: 10.1038/sj.jid.5701208.

23. Igawa K., Nishioka K., Yokozeki H. Odontogenic focal infection could be partly involved in the pathogenesis of atopic dermatitis

as exacerbating factor. *Int. J. Dermatol.* 2007 Apr. 46(4). 376–9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03101.x.

24. Zahid W., Rozi S., Khan F., Zahid N., Kadir M. Association between Asthma and Dental Caries amongst 12–15 Years Old Children: A School-Based Cross-Sectional Study in Karachi, Pakistan. *Open Journal of Epidemiology.* 2019. 9. 104–117. doi: 10.4236/ojepi.2019.91010.

25. Shulman J.D., Taylor S.E., Nunn M.E. The association between asthma and dental caries in children and adolescents: a population-based case-control study. *Caries Res.* 2001 Jul-Aug. 35(4). 240–6. doi: 10.1159/000047464.

26. Hassanpour K., Tehrani H., Goudarzi M., Beihaghi S., Ebrahimi M., Amiri P. Comparison of the frequency of dental caries in asthmatic children under treatment with inhaled corticosteroids and healthy children in Sabzevar in 2017–2018. *Electronic Journal of General Medicine.* 2019. 16(2). 119. doi: 10.29333/ejgm/93478.

Received 02.04.2023

Revised 13.04.2023

Accepted 15.04.2023 ■

#### Information about authors

T. Volosovets, PhD, DoMS, Professor of Department of Dentistry, Shupyk National Healthcare University of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9950-3748>; Scopus Author ID: 57215286301; ResearcherID: V-4878-2018

I. Dikova, PhD, Associate Professor at the Department of Therapeutical Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8319-2068>

O. Mozyrska, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: [elenmoz85@gmail.com](mailto:elenmoz85@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

N. Slyusar, Assistant Professor at the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7712-4461>

**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 from the state budget of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University. State registration code 0120U100804.

**Authors' contribution.** Volosovets T.M. — research concept and design; Dikova I.G. — analysis of the obtained data, drafting the text; Mozyrska O.V. — collection and processing of data, analysis of the received data, drafting the text; Slyusar N.A. — collection and processing of data.

Волосовець Т.М.<sup>1</sup>, Дікова І.Г.<sup>2</sup>, Мозирська О.В.<sup>2</sup>, Слюсар Н.А.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

### Поширеність карієсу в педіатричних хворих на atopічний дерматит

**Резюме.** Актуальність. Діти з atopічним дерматитом можуть мати підвищений ризик розвитку карієсу. Ця проблема є маловивченою та потребує уваги. **Мета:** дослідити стан порожнини рота в дітей та підлітків з atopічним дерматитом. **Матеріали та методи.** У дослідження були включені 100 пацієнтів з atopічним дерматитом віком від 2 до 17 років, медіана 6 [3,5; 10], та 103 дитини без atopічного дерматиту, медіана віку 7 [5; 12,5] років. Клінічні параметри включали вік, стать, вік початку захворювання й тяжкість atopічного дерматиту за індексом SCORing AD (SCORAD). Пацієнти, які мали хоча б одне каріозне ураження (від білих плям до каріозної порожнини з ураженням пульпи), були включені до групи карієсу. Ризик виникнення карієсу при atopічному дерматиті та в здорових дітей, значення наявності бронхіальної астми і алергічного риніту щодо розвитку карієсу оцінювали за відношенням шансів (ВШ) із 95% довірчим інтервалом (ДІ). Ре-

зультати вважалися статистично значущими на рівні  $p < 0,05$ . **Результати.** Карієс мали 46 % пацієнтів, хворих на atopічний дерматит, та 22 % дітей контрольної групи (ВШ = 2,9630, ДІ 1,6131–5,4424,  $p = 0,0005$ ). У групі алергічного риніту 24 особи мали карієс, а в групі без алергічного риніту — 22. Було виявлено, що в дітей із супутнім алергічним ринітом карієс розвивався вірогідно частіше (ВШ = 3,4406, ДІ 1,4693–8,0563,  $p = 0,0044$ ). Не було зареєстровано такої значимості залежно від наявності бронхіальної астми (ВШ = 1,3986, ДІ 0,4913–3,9814,  $p = 0,5$ ). **Висновки.** Діти, хворі на atopічний дерматит, мають значно вищий ризик розвитку карієсу, ніж здорові. Виходячи з результатів нашого дослідження, лікарі повинні знати про стоматологічні прояви у хворих на atopічний дерматит і рекомендувати регулярні стоматологічні огляди для раннього виявлення карієсу.

**Ключові слова:** atopічний дерматит; карієс; діти

## Scientific substantiation of approaches to physical rehabilitation of children with recurrent bronchial obstruction

**Abstract. Background.** The main objectives of the treatment of bronchopulmonary diseases in children are to control the disease, achieve a stable remission of the process, restore the function of external respiration, the nervous system, increase the body's tolerance to the action of allergens. Kinesiotherapy is one of the most effective methods in non-drug rehabilitation. The purpose of our study was the pathogenetic justification of the use of kinesiohydrotherapy by the method of controlling the function of external respiration at the stage of rehabilitation of children with recurrent bronchial obstruction. **Results.** A comparative analysis of spirometric indicators in children with recurrent bronchial obstruction before and after kinesiohydrotherapy in the experimental and control groups showed the effectiveness of the method of comprehensive rehabilitation with the inclusion of kinesiohydrotherapy with special breathing exercises on land and in the pool. After a one-year rehabilitation period, violations of the ventilation capacity of the lungs by the obstructive type maintained in mild form. Children with recurrent bronchial obstruction who did not effectively use physical rehabilitation with additional medical recommendations and physiotherapy as in experimental group, still had violations of the function of external respiration during the recovery period. Clinically, the children of control group continued to have frequent relapses of bronchial obstruction on the background of acute respiratory infections. Therefore, they belong to the group with a prolonged course of bronchial obstruction and the risk of transition to bronchial asthma. After the course of treatment, the cough became much less frequent, there were no night attacks, and the body temperature was steadily normal. Auscultation of wheezing was not heard, breathing had a harsh tinge. **Conclusions.** Thus, the use of therapeutic water procedures and respiratory physical exercises, i.e. kinesiohydrotherapy, is an effective method in the rehabilitation of children with recurrent bronchial obstruction.

**Keywords:** bronchitis; obstruction; rehabilitation; kinesiotherapy; children

### Introduction

To prevent the transition of primary bronchial obstruction in children to a chronic recurrent course and the formation of bronchial asthma (BA) in the future, it is necessary to effectively treat the disease, i.e. timely rehabilitation measures after discharge from the hospital in outpatient settings. A differentiated approach and optimization of rehabilitation measures in children with recurrent bronchial obstruction (RBO) primarily concerns children with the above-mentioned clinical and anamnestic and hereditary predisposition factors to asthma [1, 2, 6, 9]. It includes the implementation of the basic principles of medical rehabilitation: the earliest possible start of rehabilitation treatment, continuity and stages; the complex nature of medical, so-

cial, psychological and other activities; an individual approach to the preparation of rehabilitation programs, taking into account age, function of external respiration (FER) indicators in dynamics, predisposing factors, severity of the disease, conditions and lifestyle of the sick child. We agree with the statement of many authors that the problem of the widest possible use of available and necessary methods of rehabilitation measures, prevention of exacerbations of bronchial obstruction and timely diagnosis of BA at the stage of outpatient pediatric service is particularly relevant in this aspect [2, 3, 7].

After identifying the risk groups of children with RBO, we present effective rehabilitation measures that need to be carried out in outpatient settings. Based on a comparative

analysis of the above-mentioned risk factors for the development of asthma in children of RBO, we developed and introduced into the practical work of pediatricians and general practitioners more effective measures of rehabilitation observation using various methods of full-fledged and complex rehabilitation therapy.

The duration of rehabilitation treatment after the end of the acute period is 3–4 weeks. Repeated courses of rehabilitation treatment should be carried out in the spring (2–3 weeks). Initially, treatment and rehabilitation measures for children with recurrent bronchitis without obstruction or with obstruction include a gentle regime and nutrition enriched with vitamins.

Early rehabilitation of children with RBO includes the appointment of interferogenic anti-inflammatory drugs, bronchodilators, secretolytics, expectorants against the background of etiological treatment. In children with preserved bronchial obstruction, b-adrenomimetics are used via a spacer (salbutamol, fenoterol (1–2 doses)), combined drugs, for example, aerosol for inhalation pefsal (salmeterol fluticasone), berodual via a nebulizer. Among mucolytics, ambroxol is widely used, which also has a moderate anti-inflammatory effect [4, 7].

During the recovery period of RBO, the use of drugs with an anti-inflammatory effect is recommended, which includes singlon, L-montus, brisezi (montelukast), which also has an anti-bronchospastic effect and is anti-leukotriene receptor blocker [8]. During remission, it is recommended to continue 1 course of treatment (from 10 days to 1 month) with desensitizing drugs (cetirizine, loranax, and others).

In the period of late rehabilitation, immunocorrective therapy is planned in full and is performed during rehabilitation treatment. The appointment of immunocorrecting and immunomodulatory agents should always be justified by both clinical and laboratory data of the patient's examination. It depends on the severity of the disease and its course — acute or chronic. Immunocorrection of children with RB can be performed with the following preparations: immunal, bronchomunal, ribomunil, sodium nucleinate, polyoxidonium (children from 3 years). At the same time, vaccination of such children is carried out according to the conclusion of an immunologist. In order to increase the immunological stability, we prescribe 2 courses of an immunomodulator with an interval of 6 months (bronchomunal, imudon) or 3 courses (ismizhen) with an interval of 4 months.

Non-medicinal physiotherapeutic methods of treatment are becoming increasingly widespread due to the drug oversaturation of the body of a sick child, the emergence of drug resistance, the development of toxic and allergic reactions (Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., 2016). The main tasks of treating bronchopulmonary diseases in children are to control the disease, achieve a stable remission of the process, restore the function of external respiration, the nervous system, and increase the body's tolerance to allergens. Underservedly little attention is paid in world practice to methods of physical rehabilitation of children with chronic bronchopulmonary pathology.

Kinesiotherapy is one of the most effective methods in non-drug rehabilitation. Kinesiohydrotherapy (KHT) is

based on the use of physical therapy in the pool and on land [5, 6, 9, 10].

The KHT program includes: 1) general respiratory morning exercises in the open air (or in a well-ventilated area); 2) special exercises for the respiratory system 2–3 times a week physical therapy in the form of; 3) swimming 2–3 times a week with special exercises that strengthen the muscles of the respiratory system. So, exercises over and under water with breath holding, butterfly and other breathing exercises. It is necessary to conduct classes for 6 months up to 1 year 2–3 times a week for 1–1.5 hours. Kinesiohydrotherapy increases the body's adaptation to hypoxia and the hardening effect that is necessary for inflammatory diseases of the bronchi. A set of physical exercises on the water and in physical therapy classes affect the nervous sphere of the child, the endocrine and humoral system. At the same time, physical therapy and swimming positively provides an infusion of protective functions of the body. When performing KHT, it is necessary to take into account the level of health and training of children, so there are relatively healthy children who are previously hardened and children with RBO — previously not hardened, others — children who are convalescent after diseases. Therefore, physical therapy and swimming classes should be gradual, because children with a severe form of RBO need a gentle method of hardening.

**The purpose** of our study was to provide a pathogenetic justification for the use of kinesiohydrotherapy by monitoring the FER at the stage of rehabilitation of children with RBO.

## Material and methods

The material for observation was 76 children aged 6 to 15 years who were admitted to hospital treatment with a diagnosis of recurrent bronchitis with SBO. Upon admission to the hospital during the acute period on day 2, spirometric parameters were studied in patients. During the acute period, patients received traditional medical treatment and physiotherapy, drug electrophoresis, inhalation in the hospital. The study cohort of children with RBO was divided into 3 groups, of which I experimental group (EG) consisted of 42 patients with RBO and II comparison group (CG) — 30 children with RBO who received standard recommendations at discharge and 3 practically healthy children — control group of 45 children of the same age. Upon discharge from the hospital, EG children were given recommendations for comprehensive rehabilitation with KHT. At discharge, a group of children with RBO was given recommendations for conducting medical and physical rehabilitation measures using the KHT. The kinesiohydrotherapy program included the above-mentioned program. Upon discharge, parents of EG and CG were notified about the arrival of children in 6 and 12 months for spirometric and clinical anamnestic studies. Comprehensive rehabilitation of children with RB includes medical supervision, medical recommendations, and physical therapy.

## Results

Analysis of clinical and functional parameters in the examined patients was performed by spirometry using a computer spirograph type Spiro-spector “Neurosoft” (Rus-

sia) and Spirolab (Italy) for 1–2 days of hospital stay from 5–6 years of age. Technique of spirometry according to the standard method. The main indicators obtained during spirometry were: 1) vital capacity; 2) forced vital capacity (FVC); 3) forced expiratory volume in 1 second (FEV1); 4) spirometry indicators, including flows measured at different levels of FVC (MOS25, MOS50, MOS75, SOS25–75); 5) maximum ventilation of the lungs (MVL); 6) peak expiratory velocity (PSV) [5, 10].

The method for determining the effectiveness of CGT in children with RBO in rehabilitation was the study of FER initially on the 2<sup>nd</sup> day of hospital stay (study 1) and after 6 (study 2) and 12 months (study 3). During spirometry, the following main indicators were analyzed: FEV1; FVC; Tiffeneau index — the ratio of FEV1/FVC; PSV; MOS25, MOS50 and MOS75; MVL.

Children with RBO initially showed signs of impaired respiratory function, which is characteristic of SBO, during the acute period (Fig. 1).

It was manifested by a decrease in respiratory indicators — forced expiratory volume in 1 s (FEV1 decrease below 80 % of the required value), maximum expiratory velocity and maximum volumetric velocities, FEV1/FVC. At the same time, moderate violations of MOS50 and MOS25 were found in more than 80 % of patients, MVL in 40 %, FVC in 1/3 of patients, PSV in 1/4 of patients, IT in 14.7 and 16.7 %, respectively, MOS75 in 17.6 and 20.0 % of subjects, respectively.

The results of observations in children with RBO on day 2 of the disease showed that the initial FER data were lower than the expected values from the norm. In all the examined children, PSV was initially lower than normal and had different degrees of severity, which in 36.8 % of children this indicator was more than 80 % of the proper values, in

23.6 % — more than 70 %, in 17 % — more than 60 %, and in 2 % of cases — less than 60 %. These results indicate that patients with acute RB have moderate, and some patients have pronounced, manifestations of obstruction in medium and large-caliber bronchi. It is caused by edema of the bronchial mucosa, hypersecretion of mucus, violation of the rheological properties of bronchial secretions and desquamation of bronchial epithelial cells. It was found that in 42 (54.2 %) of children, FER was within the normal range, mild obstructive ventilation disorders were observed in 18 (23.6 %) of patients, moderate disorders were observed in 12 (15.7 %), and significant disorders were observed in 4 (5.2 %).

We analyzed the results of a study of EG children with RBO at 6 and 12 months after treatment and rehabilitation measures, including effective KHT. During the recovery period, positive clinical dynamics were observed against the background of KHT — a decrease in cough, its productive nature, the disappearance of shortness of breath during exercise, and a decrease in the number of wheezes over the pulmonary fields were recorded in parallel with an improvement in FER indicators.

Table 1 shows the average values of spirometric parameters from the proper values before and after KHT in children of RB, proceeding with SBO. After a 1-year rehabilitation course, a significant positive effect was revealed in both the experimental and control groups. As can be seen from Table 1, in children with RBO after 6 months of rehabilitation, there is a gradual recovery of FVD, while the indicators of FEV1 ( $68.1 \pm 4.1$  %), FEV1/FVC ( $70.2 \pm 3.2$  %) and PIC ( $68.7 \pm 2.4$  %) did not yet correspond to the official values. When performing complex differentiated rehabilitation of annual KHT in  $76.5 \pm 4.6$  % of children with RB, spirometry indicators approached the proper values. Re-

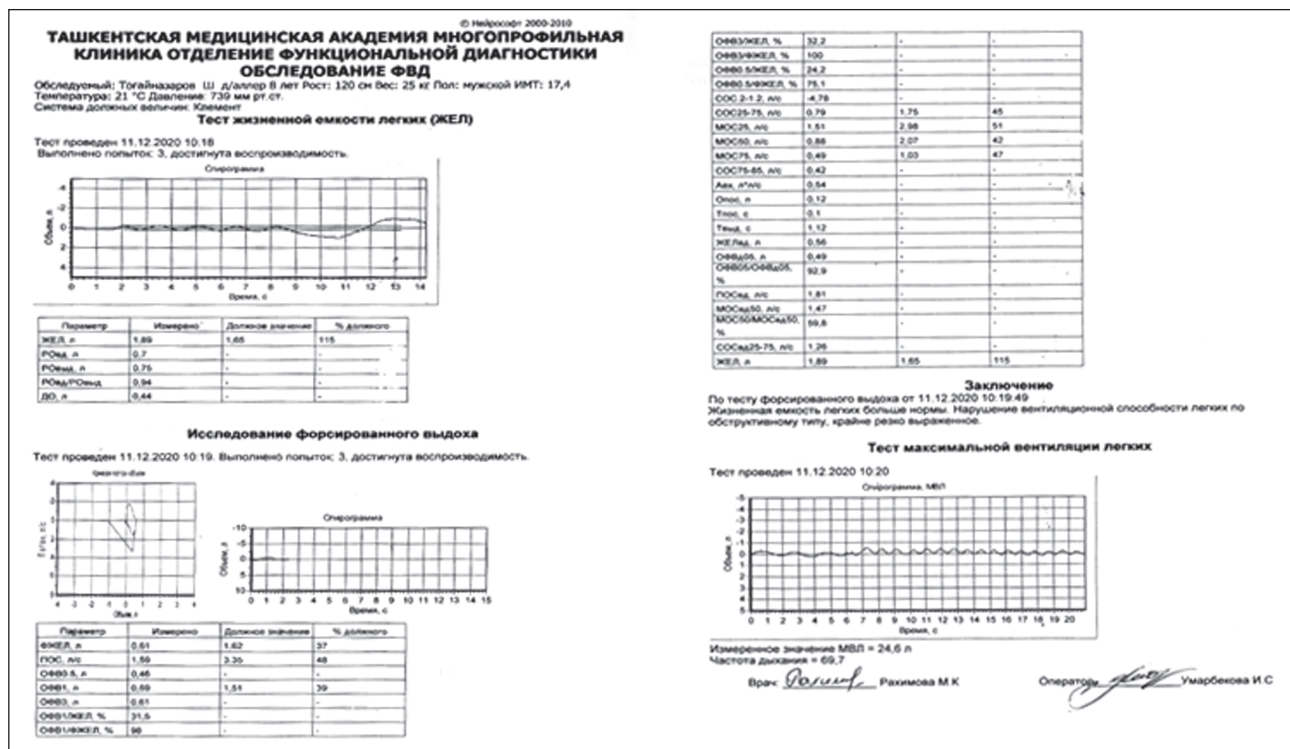


Figure 1. Spirography results of a patient with RBO

**Table 1. Comparative analysis of spirometric parameters in children with RBO before and after KHT, % (M ± m)**

Spirometric parameters	Baseline (n = 85)	After 6 months	After 1 year
WEL	76.4 ± 4.2	82.5 ± 1.4	98.7 ± 3.4*
FGEL	51.4 ± 2.8	76.8 ± 3.0*	82.3 ± 5.4*
FEV1	52.3 ± 2.3	68.1 ± 4.1*	76.1 ± 4.3*
FEV1/FVC	64.5 ± 5.1	70.2 ± 3.2*	89.4 ± 3.7*
PIC	54.2 ± 2.1	68.7 ± 2.4	74.1 ± 1.6*
MOS25	53.5 ± 2.4	70.2 ± 3.0*	79.4 ± 4.3*
MOS50	58.1 ± 2.8	75.2 ± 2.5*	81.7 ± 3.2*
MOS75	65.9 ± 5.2	78.4 ± 4.3	80.2 ± 4.1*

**Note:** \* –  $p < 0.05$  – significant differences in indicators relative to the baseline values.

sults of the annual KG program in children with RBO, only 3.9 % of cases had moderate obstructive FER disorders, in 19.7 % — mild disorders, in the remaining 76.3 % of patients with RBO, lung ventilation and bronchial patency were determined within the age norm.

As can be seen from the Table 1, in children of RBO after 6 months of rehabilitation, there is a gradual recovery of FER. In the control group of children, spirometry indicators showed a statistically increased number of patients with standard values of FVC from 57.3 to 76.2 % ( $p < 0.001$ ), FEV1 from 58 to 78.4 % ( $p < 0.001$ ), PIC from 48.8 to 75.6 % ( $p < 0.001$ ), MOS75 from 61.2 to 80.3 % ( $p < 0.001$ ) and MVL on average from 23.6 to 42.1 L ( $p < 0.05$ ). In the CG of patients with RBO, it was noted that after 6 months of rehabilitation, the indicators of FVC, FEV1, and the ratio of FEV1/FVC increased slightly. A comparative analysis of spirometric parameters in children with RBO before and after KHT in the EG and control groups showed the effectiveness of the method of complex rehabilitation with the inclusion of KHT with special breathing exercises in the sun and in the pool. In some patients of both groups, changes in the PIC did not have a stable trend, which can be explained by violations of the regularity of training. Spirometry showed that for children with RBO, the greatest number of cases belonged to the obstructive type of ventilation disorders.

After carrying out rehabilitation measures, it is necessary to conduct a thorough and reliable assessment of the effectiveness of the manipulations performed. A correct analysis of the results of the measures carried out makes it possible to assess the significance of the rehabilitation methods used, their application in the future, and the need to improve and introduce modern rehabilitation technologies in outpatient settings. Thus, the analysis of spirometric data in children of the RBO comparison group, who were given standard recommendations at discharge with the use of only drug rehabilitation, showed low indicators of an increase in FER (Table 1). In the CG of patients with RBO, it was noted that after 6 months of rehabilitation, the indicators of FVC, FEV1, and the FEV1/FVC ratio increased slightly. After a one-year rehabilitation period, the general hospital maintained a violation of the ventilation capacity of the lungs by the obstructive type of mild form. It follows that children with RBO who did not effectively use physical rehabilitation with additional medical recommendations and

physiotherapy as in EG, retain violations of FER during the recovery period. Clinically, the children of HS continued to have frequent relapses of bronchial obstruction on the background of ARI. Therefore, this group of children belongs to the group with a prolonged course of bronchial obstruction on and the risk of transition to BA.

## Conclusions

After a one-year rehabilitation period, the general hospital maintained a violation of the ventilation capacity of the lungs by the obstructive type of mild form. It follows that children with RBO who did not effectively use physical rehabilitation with additional medical recommendations and physiotherapy as in EG, retain violations of FER during the recovery period. Clinically, the children of CG continued to have frequent relapses of bronchial obstruction on the background of ARI. Therefore, this group of children belongs to the group with a prolonged course of bronchial obstruction and the possibility of transition to BA. After the course of treatment, the cough became much less frequent, there were no night attacks, and the body temperature was steadily normal. Auscultation of wheezing was not heard, breathing had a hard tinge. Against this background, it was recommended to cancel budesonide with the continuation of montelukast. As an immunorehabilitation, the use of polyoxidonium in complex therapy in children with RBO is recommended, which makes it possible to effectively reduce the clinical symptoms of the disease in a shorter time and significantly improve the indicators of external respiratory function (FEV1) in comparison with children who received only standard anti-relapse therapy.

Thus, the use in rehabilitation therapy of a complex of necessary medical rehabilitation and physical training in the form of therapeutic water procedures and respiratory physical education, i.e. kinesiotherapy is an effective method in the rehabilitation of children with recurrent bronchial obstruction.

## References

1. Abaturov A.E., Rusakova O.O. Immunogenetic predictors of the development of bronchial obstruction during acute bronchitis in infants. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. 73(2). 316-320.
2. Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Борисова Т.П. Медикаментозное управление окислительно-восстановительным со-

стоянием организма при заболеваниях органов дыхания (часть 2). *Здоров'я дитини*. 2018. 3(13). 334-337. doi: 10.22141/2224-0551.13.3.2018.132918.

3. Hamelmann E., von Mutius E., Bush A., Szefler S.J. Addressing the risk domain in the long-term management of pediatric asthma. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2020. 31(3). 233-242. doi: 10.1111/pai.13175.

4. Ibragimova M.F., Khusainova Sh.K., Rasulova N.A. Modern Concepts About Recurrent Bronchitis in Children (Literature Review). *Eurasian Research Bulletin*. 2022. 6. 18-21. Available from: <https://www.geniusjournals.org/index.php/erb/article/view/738>.

5. Karimdzhanov I.A., Zokirova U.I., Yusupova G.A., Karimova U.N. The role of association of ADRB2 gene polymorphism with therapeutic response to  $\beta_2$ -agonists in children with recurrent bronchial obstruction. *Child's Health*. 2022. 2(17). 19-23. doi: 10.22141/2224-0551.17.2.2022.1497.

6. Lee E.G., Rhee C.K. Principles of asthma treatment and appropriate use of new drugs. *Journal of the Korean Medical Association*. 2022. 65. 44-54. doi: 10.5124/jkma.2022.65.1.44.

7. Martin J., Townshend J., Brodlye M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr. Open*. 2022 Apr. 6(1). e001277. doi: 10.1136/bmjpo-2021-001277.

8. Mirrakhimova M.Kh., Toshmatova G.A., Kurbanova D.R., Shamsiyeva E.R., Kasimova M.B., Abdullayeva M.M. Clinical efficacy of montelukast (L-Montus kid®) in the control of mild persistent bronchial asthma in children. *Journal of Critical Reviews*. 2020. 7(5). 805-807. doi: 10.31838/jcr.07.05.165.

9. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K., Birring S.S., Dicpinigaitis P., Ribas Ch.D., Boon M.H. et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *European Respiratory Journal*. 2020 Jan. 55(1). 1901136. doi: 10.1183/13993003.01136-2019.

10. Teoibas-Serban D., Blendea C.D., Mihaltan F. Kinesiotherapy and physical activity in COPD and Asthma Patients — A Review. *Balneo and PRM Research Journal*. 2022. 13(2). 507-507.

Received 10.03.2023

Revised 24.03.2023

Accepted 29.03.2023 ■

#### Information about authors

I.A. Karimdzhanov, MD, PhD, Dsc, Professor, Head of the Department of Children Diseases 2, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan; tel. (+998) 903515346; e-mail: dr.ilhomjon@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9356-4870>

U.I. Zakirova, MD, PhD, Dsc, Associate Professor at the Department of Children Diseases 2, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan; tel. (+998) 903181805; e-mail: umidazakirova765@gmail.com

N.A. Israilova, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

N.B. Sodikova, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

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

Каримджанов І.А., Закірова У.І., Ісраїлова Н.А., Содікова Н.Б.

Ташкентська медична академія, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

### Наукове обґрунтування підходів до фізичної реабілітації дітей із рецидивною бронхообструкцією

**Резюме. Актуальність.** Основними завданнями лікування бронхолегеневих захворювань у дітей є контроль хвороби, досягнення стійкої ремісії, відновлення функції зовнішнього дихання, нервової системи, підвищення толерантності організму до дії алергенів. Кінезотерапія є одним з найефективніших методів немедикаментозної реабілітації. **Метою** нашого дослідження було патогенетичне обґрунтування застосування кінезогідротерапії методом контролю функції зовнішнього дихання на етапі реабілітації дітей із рецидивною бронхообструкцією. **Результати.** Порівняльний аналіз спірометричних показників у дітей із рецидивною бронхообструкцією до та після кінезогідротерапії в дослідній та контрольній групах показав ефективність методу комплексної реабілітації з включенням кінезогідротерапії зі спеціальною дихальною гімнастикою на суші та в басейні. Після річного реабілітаційного періоду порушення вентиляційної здатності легень за обструктивним типом збереглися в легкій формі. У дітей

із рецидивною бронхообструкцією, які неефективно застосували фізичну реабілітацію з додатковими лікарськими рекомендаціями та фізіотерапією, як у дослідній групі, зберігаються порушення функції зовнішнього дихання у відновний період. Клінічно в дітей контрольної групи збереглися часті рецидиви бронхообструкції на фоні гострих респіраторних захворювань. Отже, ці діти належать до групи із затяжним перебігом бронхообструкції та ризиком переходу в бронхіальну астму. Після курсу лікування значно порідшав кашель, нічних нападів не було, температура тіла стабільно нормалізувалася. При аускультатії хрипів не вислуховується, дихання мало жорсткий відтінок. **Висновки.** Таким чином, використання комплексу лікувальних водних процедур і дихальної фізкультури, тобто кінезогідротерапії, є ефективним методом реабілітації дітей із рецидивною бронхообструкцією.

**Ключові слова:** бронхіт; обструкція; реабілітація; кінезотерапія; діти



## Serum VEGF-A as a marker of endothelial dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia and pulmonary complications

**Abstract. Background.** Endothelial dysfunction (ED) is common in acute leukemia patients. The study of ED can provide more information about pathological processes in lungs of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). The purpose of the study is to assess the levels of vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) and its prognostic value for pulmonary complications in children with ALL. **Materials and methods.** We examined 40 children with ALL aged 6–17 years. Group 1 included children with newly diagnosed ALL ( $n = 18$ ), group 2 involved ALL survivors, who had completed the total course of chemotherapy ( $n = 22$ ). The control group consisted of 15 healthy children. The level of VEGF-A in serum was assessed by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** Pulmonary complications were common in the examined children with ALL, among them: acute bronchitis (23), recurrent episodes of acute bronchitis (5), pneumonia (18), wheezing (9), bronchial asthma (3), interstitial pneumonia (1), pleurisy (1), pneumothorax (3), lung fibrosis (2), respiratory failure (6). The frequency of pulmonary complications was 82.5 % during chemotherapy protocols and 20.0 % in ALL survivors after a complete course of chemotherapy. Statistically significant increase in VEGF-A level in groups 1 (180.41 (158.16; 200.00) pg/ml) and 2 (165.61 (131.65; 198.45) pg/ml) compared to controls (130.65 (129.45; 132.15) pg/ml) has been detected ( $p_{1-c} = 0.000011$ ;  $p_{2-c} = 0.007009$ ). There were no significant differences in VEGF-A levels between children from experimental groups ( $p_{1-2} = 0.338394$ ). According to receiver operator characteristic (ROC) analysis, the level of VEGF-A > 198.34 pg/ml after the complete course of chemotherapy can predict the presence of pulmonary complication in ALL survivors (area under the ROC curve 0.965; sensitivity 100.00 %; specificity 89.47 %). **Conclusions.** Children with ALL have significant ED. The level of serum VEGF-A can be predictive for pulmonary complications in ALL survivors.

**Keywords:** endothelial dysfunction; vascular endothelial growth factor; pulmonary complications; leukemia; children

### Introduction

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) occupies a leading position among all types of childhood cancer [1, 2]. Recently, there has been an improvement in the quality of treatment for this pathology [3]. However, leukemia survivors have higher mortality rates than the general population which persists for decades after diagnosis [4]. The course of the disease itself and the treatment of leukemia with the use of chemotherapeutic drugs cause serious complications and can limit the survival rates in children with ALL [5]. Hough R. and Vora A. (2017) noted that the mortality rate

from complications of ALL in children and its therapy remain high and exceeds the mortality rate from relapse of leukemia [6].

According to previous studies, pulmonary complications are common in pediatric hematological malignancies [7]. Lung involvement in children with acute leukemia is typical during the acute phase of chemotherapy [5, 6]. Among the main causes of these complications, there are immunosuppression and cytopenia [8, 9], caused both by the underlying disease and myelosuppressive effects of chemotherapy, direct cytotoxic effect of drugs on lung tissue [10], blast infil-

tration of the lungs on the background of hyperleukocytosis [11]. Among documented infection episodes, the respiratory system was the most common site [12, 13]. In addition, pulmonary complications can also occur even in the period of remission [14–16].

Up to date, endothelial dysfunction (ED) is common for patients with acute leukemia. It can be defined as inappropriate (increased or decreased) formation in the endothelium of vessels and changes in various biomarkers. In leukemic patients, endothelial cells can be affected by various damage factors, such as cytostatic agents, high-dose irradiation, hematopoietic stem cell transplantation, bacterial infections, and immune reactions [17]. Endothelial dysfunction is a common feature of various early complications of chemotherapy and can influence the prognosis of leukemia despite the optimization of treatment protocols [18–20]. Researchers of Wrocław Medical University (2018) declare ED in childhood ALL in the acute phase by studying such biomarkers, as selectins E and P, plasminogen activator inhibitor type 1, soluble intercellular adhesion molecule 1, soluble vascular adhesion molecule 1 and vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations. They declare that levels of ED can be indicative of poorer short-term prognosis in children with ALL [18]. The study conducted by Hagag A.A., Abdel-Lateef A.E. et al. (2013) found increased serum thrombomodulin and von Willebrand factor levels as a marker of significant endothelial dysfunction during the acute period of ALL, which can be considered as an additional prognostic factor for unfavorable outcome in childhood ALL [19]. A study held in our institution confirmed significant ED in children with ALL by measuring nitric oxide levels and declared that the level of nitric oxide can be predictive for the development of multiple organ failure with fatal outcomes in these patients [20].

ED is present not only in the acute period of leukemia, but it is still persisting in the remission period. The study of Masopustová A., Jehlička P. et al. (2018) considers ED in ALL survivors; significantly decreased reactive hyperemia index, elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein and E-selectin in plasma prove the presence of endothelial dysfunction in patients with ALL in remission at least 2 years after successful chemotherapy [21]. Sadurska E., Zaucha-Prazmo A. et al. (2018) detected increased circulatory levels of intercellular adhesion molecule 1 and mean carotid intima-media thickness in the remission period of ALL that demonstrates the presence of endothelial damage in blood vessels [22]. Most studies of ED in leukemic survivors deal with the relationship between endothelial damage markers and a higher risk of developing cardiovascular complications [23–25].

The barrier between air and blood consists of an alveolar epithelium (type I and type II), a continuous capillary endothelium, and connective tissue [26]. There are studies on a damage to the endothelial layer of the blood-air barrier in children with acute and chronic respiratory diseases. Several studies prove the presence of endothelial dysfunction in patients with respiratory distress syndrome and pneumonia [27, 28], and bronchial asthma [29, 30]. This indicates that the formation of chronic inflammation of the respiratory system is related to the functioning of the endothelial layer of the blood-air barrier.

However, there is a lack of studies on the status of the blood-air barrier and its endothelial layer in leukemic children. The study of ED and its damage markers can be useful for a more detailed understanding of the development of pathological processes in the lungs and its connection with pulmonary complications in children with ALL. In this study, we determined the levels of VEGF-A to find correlation with blood-air barrier damage and potential prognostic value for the formation of pulmonary complications in children with ALL.

## Material and methods

**General information.** We examined 40 children (26 boys and 14 girls) with ALL aged 6–17 years. All patients were treated in the hematological department of the Kharkiv Municipal Clinical Children's Hospital 16 (Ukraine). The control group consisted of 15 healthy demographically matched children, who visited Kharkiv City Outpatient Hospital 16 (Ukraine) for routine health control or vaccination. None of the children in the control group had chronic respiratory diseases or any diagnosed disorders that affect endothelial function.

The inclusion criteria were verified diagnosis of ALL, age of 6–17 years, signed consent from parents, and/or patients. The exclusion criteria were refusal of the parents and/or patients to sign the consent, relapsed or secondary ALL, diagnosed chronic pulmonary diseases or disorders of endothelial function before the onset of ALL; any hereditary diseases that lead to changes in the structure or the functioning of the respiratory system, including cystic fibrosis; proven hereditary immune deficiency.

Forty examined children with ALL were divided into 2 groups: the first one included children with newly diagnosed ALL ( $n = 18$ ); the second group involved ALL survivors, who had completed the total course of chemotherapy and had a remission for at least two years ( $n = 22$ ). Neither patients with relapsed ALL nor with secondary ALL were included in the study due to differences in treatment protocols. To study ED in ALL patients, the level of VEGF-A was assessed. In children with newly diagnosed ALL, blood samples were collected during induction remission (protocol 1) in a period without signs of pulmonary complications and cytopenia between the 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day of chemotherapy. In ALL survivors, the level of VEGF-A was evaluated during their planned visit to the hematological department for observations after a complete course of chemotherapy.

Presence of pulmonary complications in patients with newly diagnosed ALL (group 1) was reordered by clinical observation from the manifestation of the main disease till completion of the chemotherapy course. Information about the diagnosis and pulmonary complication of ALL survivors (group 2) have been received retrospectively by studying case histories.

**Diagnosis and treatment of children with ALL.** The diagnosis and treatment of children were carried out in accordance with the Acute Lymphoblastic Leukaemia Intensive Chemotherapy Berlin Frankfurt Munich (ALL IC-BFM) 2009 protocol [31]. The diagnosis of ALL was verified if the blast count in bone marrow was 25 % or more. Peripheral blood and bone marrow smears were evaluated according to



**Table 1. General characteristics of studied patients with ALL**

Parameter	Total (n = 40)	Group 1 (n = 18)	Group 2 (n = 22)
Age, Me (Lq; Uq), years	9 (7; 14)	7 (6; 15)	9.5 (7; 13)
Gender, n (%)			
Male	26 (65.0)	11 (61.1)	15 (68.2)
Female	14 (35.0)	7 (38.9)	7 (31.8)
Immunophenotype, n (%)			
B-lineage	36 (90.0)	15 (83.3)	21 (95.5)
T-lineage	4 (10.0)	3 (16.7)	1 (4.5)
FAB classification, n (%)			
L1	31 (77.5)	11 (61.1)	20 (90.9)
L2	9 (22.5)	7 (38.9)	2 (9.1)
Risk group, n (%)			
Standard	29 (72.5)	12 (66.7)	17 (77.3)
High	11 (27.5)	6 (33.3)	5 (22.7)

French-American-British criteria; immunophenotyping, and chromosomal analyses were performed. Patients were classified into risk groups according to the ALL IC-BFM 2009 protocol. Independently of risk group, all children with ALL started treatment with induction (protocol I, phase A and phase B) with the only difference of a doubled dose of daunorubicin in intermediate- and high-risk groups of patients. Then the therapy is followed by consolidation (protocol M) for the low- and intermediate-risk children or by the HR protocol for children with high risk. After that re-induction (protocol II, phase 1 and phase 2) was used in all the ALL children independently of the baseline risk. Maintenance treatment is started 14 days after the end of re-induction.

**Assessment of VEGF-A in serum.** Venous blood (4 ml) was taken in the morning in the fasting state, and centrifuged at 2,300 g for 10 min. After that serum samples were immediately frozen at  $-20^{\circ}\text{C}$  until assays. VEGF-A levels in the exhaled breath condensate were analyzed by the enzyme-linked immunosorbent assay using commercial kits (Human VEGF-A, eBioscience (Bender MedSystems), catalog number: BMS277, USA) according to the manufacturer's instructions.

**Statistical analysis.** For statistical analyses of data, Statistica 8 (Tulsa, OK, USA) has been used. Shapiro-Wilk test has been applied for verification of the distribution according to the Gauss law. Given the fact that the samples had a non-normal distribution, the median (Me), and interquartile range (Lq — lower quartile; Uq — upper quartile) were determined for the statistical analysis. To compare two independent samples, a non-parametric Mann-Whitney U-test has been used. The difference in the parameters has been considered significant at  $p < 0.05$ . Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn for variables to determine the optimal cut-off values to predict an endpoint.

**Ethics approval and consent to participate.** Each study participant and his/her parents were informed about the nature of the study. Informed consent for participation in the study was obtained from the parents of all patients and from patients aged 14–18. The study was approved by the Ethics and Bioethics Committee of Kharkiv National Medical University, Ukraine (Protocol No. 8 dated October 5, 2016) and was conducted according to the Declaration of Helsinki 1975.

## Results

Forty children with ALL took part in this study. General characteristics of patients are highlighted in Table 1. There was a significant prevalence of boys over girls ( $p = 0.0385$ ). Patients age was from 6 to 17 years. All the patients were Caucasians.

Bone marrow examination detected that B-cell lineage ALL was prevalent ( $p = 0.0002$ ) and most children had the standard risk group ( $p = 0.067$ ). In group 1, two children die due to the progression of the underlying disease.

We recorded pulmonary complications that occur in different periods of ALL in children of both groups. Some patients had more than one lung complication. The frequency of detected pulmonary complications is presented in Table 2.

It was found that pulmonary complications were common and presented in 82.5 % of the children with ALL during different periods of the disease. The most frequent complications were acute bronchitis (57.5 %), pneumonia (45.0 %), and wheezing (22.5 %). Among 23 children with acute bronchitis, 5 had recurrent episodes. Pneumonias

**Table 2. Pulmonary complications in children with ALL**

Complications	Total (40 patients)	
	n	%
Acute bronchitis	23	57.5
Recurrent episodes of acute bronchitis	5	12.5
Wheezing	9	22.5
Bronchial asthma	3	7.5
Pneumonia	18	45.0
Interstitial pneumonia	1	2.5
Pleurisy	1	2.5
Pneumothorax	3	7.5
Lung fibrosis	2	5.0
Respiratory failure	6	15.0
Total	33	82.5

were complicated by pleurisy in 1 case, and by pneumothorax in 3 cases. Also, there was one case of interstitial pneumonia. Respiratory failure was present in 6 patients. Among 9 children with wheezing, bronchial asthma was diagnosed in 3 cases. None of these children had wheezing episodes before the onset of ALL.

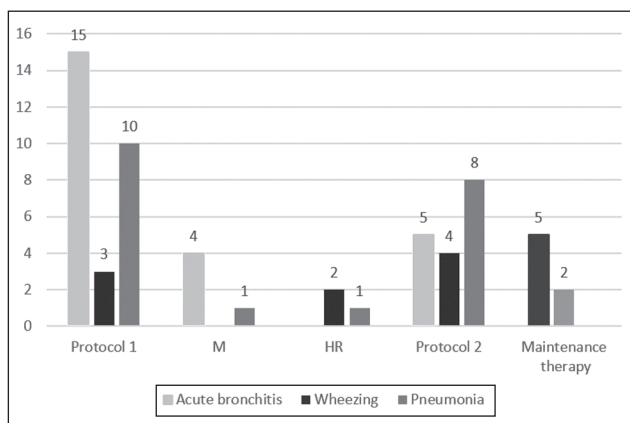
Acute complications were common when using chemotherapy protocols ALL IC-BFM 2009 and presented in 82.5 % of patients. The frequency of most common complications and their distribution according to the treatment protocols are presented in Fig. 1.

Some ALL survivors in remission, even after a complete course of chemotherapy protocols, still had respiratory complaints. The frequency of pulmonary complications was 20.0 % in all examined children after a completed course of chemotherapy. These complications included 2 cases of lung fibrosis, 3 cases of bronchial asthma, and 3 cases of recurrent episodes of acute bronchitis.

According to obtained results, a statistically significant increase in VEGF-A level in group 1 (180.41 (158.16; 200.00) pg/ml) and group 2 (165.61 (131.65; 198.45) pg/ml) compared with the control group (130.65 (129.45; 132.15) pg/ml) has been detected ( $p_{1-C} = 0.000011$ ;  $p = 0.007009$ ). There were no significant differences in VEGF-A between groups 1 and 2 ( $p_{1-2} = 0.338394$ ). Therefore, in children with ALL in remission, even after the complete course of chemotherapy, the increased level of VEGF-A is still persisting.

We have not found any significant difference in VEGF-A levels in patients of the group 1 with and without pulmonary complications during the acute phase of chemotherapy ( $p = 0.470588$ ). Among ALL survivors in the group 2, children with persistent pulmonary complications had significantly higher levels of VEGF-A ( $p = 0.005195$ ). To study the relationship between levels of VEGF-A and the formation of lung complications in the intense phase of chemotherapy and in ALL survivors, we performed ROC-analyses.

ROC-analysis demonstrates the lack of ability to predict acute pulmonary complications during chemotherapy



**Figure 1. Most common pulmonary complications in children with ALL (n = 40) in different stages of ALL IC-BFM 2009 protocol, which consists of induction (protocol I), consolidation (protocol M for standard risk group, HR for high risk group), re-induction (protocol 2) periods and maintenance treatment**

in the group 1. According to the conducted ROC-analyses (Fig. 2), the level of VEGF-A > 198.34 pg/ml in samples collected after the completion of chemotherapy protocols can predict the presence of pulmonary complication in ALL survivors (AUC 0.965; sensitivity 100.00 % (95% CI 29.2–100.0); specificity 89.47 % (95% CI 66.9–98.7); +LR 9.50; –LR 0.00).

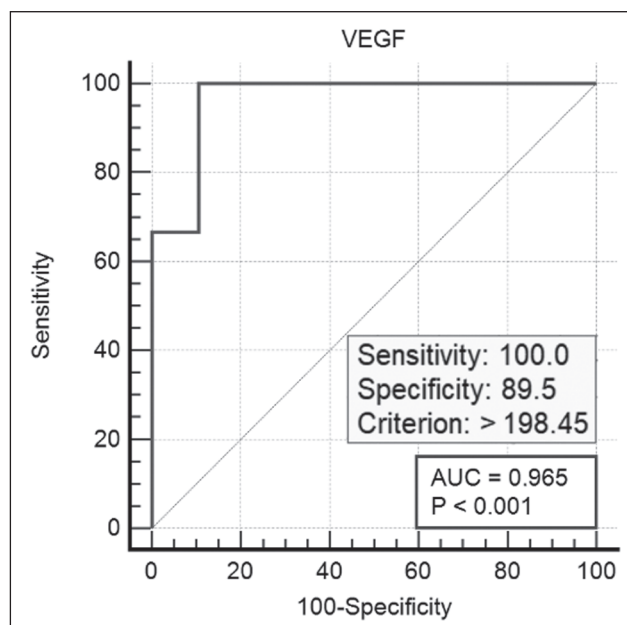
## Discussion

Since ALL was firstly described in children in the 1920s, the prognosis has improved from a totally fatal disease to one with event-free survival rates of 73–87 % in a 5-year period [3, 6]. However, despite the success in the treatment of leukemia, its complication is still a significant problem in hematological practice [5, 6]. Therefore, more and more studies deal with complications of acute leukemia. Our study is focused on pulmonary complications of ALL in children.

Based on the dynamic management and analysis of medical documents, the prevalence of clinically significant pulmonary complications was confirmed. Their frequency was 82.5 % that is higher than in other studies [7, 10]. Most of these complications manifested in the acute phase of chemotherapy protocol, which corresponds to literature data [10, 12, 13].

Acute bronchitis, pneumonia, interstitial pneumonia, wheezing episodes, the formation of asthma, pleurisy, and pneumothorax were noted among the complications we identified. Most of them are triggered by infections. These statistics corresponds to the literature data. Erdur B., Yilmaz S. et al. (2008) noted that infectious lesions were the most frequent pulmonary complications — 92.4 % [32].

The prevalence of delayed pulmonary complications of varying severity in pediatric convalescents of cancers according to previous studies ranges from 45.5 to 84.1 %, among them only 8 % are clinically detected [16, 33]. Ac-



**Figure 2. ROC-curve for predicting the presence of pulmonary complications in ALL survivors by VEGF-A level in serum collected after completed course of chemotherapy**

ording to our data, pulmonary complications were present in 20.0 % convalescent children after completing the course of protocol chemotherapy. Differences in this frequency can be explained by patient samples. Both mentioned studies assess the level of lung complications in all types of childhood cancer survivors, while our study concerns only pediatric leukemia cases.

Previous studies confirm that ED is a typical pathological process in children with ALL both in the acute phase of the disease [18–20] and during remission [21–25]. The results of our study and detected increased levels of VEGF-A in children with ALL compared to controls support a hypothesis of the existence of endothelial dysfunction during chemotherapy and the remission period.

The vascular endothelial growth factor is considered the ED marker and the main factor of normal and pathological angiogenesis. Its high secretion can be induced by hypoxia, endothelial cell injury and is typical for cancer, diabetes, macular degeneration, and other pathological conditions [34]. It should be noted that VEGF level depends on platelet count [35]. Therefore, we collected clinical material (blood serum) during a period without thrombocytopenia to exclude possible differences in the level of VEGF-A due to this factor.

Up to date, there are several studies that consider a damage to the endothelial layer of the blood-air barrier in children and respiratory diseases such as respiratory distress syndrome, pneumonia [27, 28], and bronchial asthma [29, 30]. However, there is a lack of research on the relationship between ED and lung involvement in children with acute leukemia.

In contrast to previous studies, we firstly assess endothelial dysfunction and its relation to pulmonary complications in different periods of pediatric ALL. The combination of high levels of damage marker VEGF-A and high incidence of pulmonary complications in ALL children allows us to suggest the relationship between the dysfunction of the endothelial layer of the blood-air barrier and the formation of chronic inflammation process in the lungs. Our study and conducted statistical analyses revealed that the level of VEGF-A can be predictive for delayed pulmonary complications in ALL survivors.

Our study has several limitations. We could not detect whether recorded pulmonary complications are associated with the course of underlying disease or toxic effects of cytostatic therapy, because these factors influence at the same period of time and most of them are not specific. Another limitation is a small sample of patients, due to the fact that acute leukemia is a comparatively rare disease. Additionally, as our study sample included only Caucasians, our results may not be generalizable to other ethnic groups. Therefore, further research with larger samples, including multi-central ones, can be useful for a more in-depth study of the problem.

## Conclusions

Children with ALL have significantly increased levels of VEGF-A and a high incidence of lung complications (82.5 %). Even during remission, the damage marker of endothelial dysfunction is increased. Serum concentration of

VEGF-A above 198.34 pg/ml after the total course of chemotherapy can be predictive for pulmonary complications in ALL survivors with a sensitivity 100 % and a specificity 89.5 %.

**Acknowledgements.** The authors would like to thank the parents for allowing their children to participate in the study. We acknowledge for the support of the staff of the haematological department of the Kharkiv Municipal Clinical Children's Hospital 16 (Ukraine) who contributed and made this study possible.

## References

1. Namayandeh S.M., Khazaei Z., Lari Najafi M., Goodarzi E., Moslem A. GLOBAL Leukemia in Children 0–14 Statistics 2018, Incidence and Mortality and Human Development Index (HDI): GLOBOCAN Sources and Methods. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2020 May 1. 21(5). 1487-1494. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.5.1487.
2. Miller K.D., Fidler-Benaoudia M., Keegan T.H., Hipp H.S., Jemal A., Siegel R.L. Cancer statistics for adolescents and young adults 2020. *CA: Cancer J. Clin.* 2020 Nov. 70(6). 443-459. doi: 10.3322/caac.21637.
3. Hunger S.P., Lu X., Devidas M., Camitta B.M., Gaynon P.S. et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J. Clin. Oncol.* 2012 May 10. 30(14). 1663-9. doi: 10.1200/JCO.2011.37.8018.
4. Berkman A.M., Andersen C.R., Cuglievan B., McCall D.C., Lupo P.J. et al. Long-Term Outcomes among Adolescent and Young Adult Survivors of Acute Leukemia: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2022 Jun 1. 31(6). 1176-1184. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-1388.
5. Canbolat Ayhan A., Timur C., Kalaycik O. A retrospective analysis of complications observed in children with acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy. *Minerva Pediatr.* 2017 Apr. 69(2). 95-105. doi: 10.23736/S0026-4946.16.04239-0.
6. Hough R., Vora A. Crisis management in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: putting right what can go wrong (emergency complications of disease and treatment). *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2017 Dec 8. 2017(1). 251-258. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.251.
7. Stecher S.S., Lippl S., Stemmler H.J., Schreiber J. Lung involvement in hematologic systemic diseases. *Internist (Berlin).* 2018 Sep. 59(9). 886-897. doi: 10.1007/s00108-018-0471-9 (in German).
8. Liu C.Y., Li C. Clinical Features and Risk Factors of Severe Pneumonia in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front. Pediatr.* 2022 May 6. 10. 813638. doi: 10.3389/fped.2022.813638.
9. Evans S.E., Ost D.E. Pneumonia in the neutropenic cancer patient. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015 May. 21(3). 260-71. doi: 10.1097/MCP.000000000000156.
10. Choi M.H., Jung J.I., Chung W.D., Kim Y.J., Lee S.E. et al. Acute pulmonary complications in patients with hematologic malignancies. *Radiographics.* 2014 Oct. 34(6). 1755-68. doi: 10.1148/rg.346130107.
11. Abla O., Angelini P., Di Giuseppe G., Kanani M.F., Lau W. et al. Early Complications of Hyperleukocytosis and Leukapheresis in Childhood Acute Leukemias. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2016. 38. 111-117. doi: 10.1097/MPH.0000000000000490.
12. Inaba H., Pei D., Wolf J., Howard S.C., Hayden R.T. et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann. Oncol.* 2017 Feb 1. 28(2). 386-392. doi: 10.1093/annonc/mdw557.

13. Mairuhu A.M., Andarsini M.R., Setyoningrum R.A., Cahyadi A., Larasati M.C.S. et al. Hospital acquired pneumonia risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia on chemotherapy. *Heliyon*. 2021 Jun 6. 7(6). e07209. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07209.
14. Vaezi M., Gharib C., Soury M., Ghavamzadeh A. Late complications in acute leukemia patients following HSCT: a single center experience. *Int. J. Hematol. Oncol. Stem Cell Res.* 2016 Jan 1. 10(1). 1-6.
15. Dietz A.C., Chen Y., Yasui Y., Ness K.K., Hagood J.S. et al. Risk and impact of pulmonary complications in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2016 Dec 1. 122(23). 3687-3696. doi: 10.1002/cncr.30200.
16. Armenian S.H., Landier W., Francisco L., Herrera C., Mills G. et al. Long-term pulmonary function in survivors of childhood cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015 May 10. 33(14). 1592-600. doi: 10.1200/JCO.2014.59.8318.
17. Vion A.C., Rautou P.E., Durand F., Boulanger C.M., Valla D.C. Interplay of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Bone Marrow Transplantation: Focus on Hepatic Venous-Occlusive Disease. *Semin. Thromb. Hemost.* 2015 Sep. 41(6). 629-43. doi: 10.1055/s-0035-1556728.
18. Doroszko A., Niedzińska E., Jakubowski M., Porwolik J., Turek-Jakubowska A. et al. Endothelial Function in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) May Reflect the Clinical Outcome. *Biomed. Res. Int.* 2018 Nov 11. 2018. 7918091. doi: 10.1155/2018/7918091.
19. Hagag A.A., Abdel-Lateef A.E., Aly R. Prognostic value of plasma levels of thrombomodulin and von Willebrand factor in Egyptian children with acute lymphoblastic leukemia. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2014 Oct. 20(5). 356-61. doi: 10.1177/1078155213508439.
20. Odynets Y.V., Kondratiuk T.O., Koida M.L. Markers of endothelial dysfunction and their prognostic value in children with acute lymphoblastic leukemia. *Inter. Collegas.* 2020. 7(1). 10-16.
21. Masopustová A., Jehlička P., Huml M., Votava T., Trefil L. et al. Plethysmographic and biochemical markers in the diagnosis of endothelial dysfunction in pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors — new applications. *Physiol. Res.* 2018 Dec 18. 67(6). 903-909. doi: 10.33549/physiolres.933754.
22. Sadurska E., Zaucha-Prazmo A., Brodzisz A., Kowalczyk J., Ben-Skowronek I. Premature atherosclerosis after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2018. 25. 71-76. doi: 10.5604/12321966.1230680.
23. Morel S., Léveillé P., Samoilenko M., Franco A., England J. et al. Biomarkers of cardiometabolic complications in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Sci. Rep.* 2020 Dec 9. 10(1). 21507. doi: 10.1038/s41598-020-78493-x.
24. Bruzzi P., Bigi E., Felici F., Lami F., Cano Garcinuno M.D.C. et al. Markers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Young Survivors from Acute Lymphoblastic Leukemia. *J. Adolesc. Young Adult Oncol.* 2021 Oct. 10(5). 599-605. doi: 10.1089/jayao.2020.0114.
25. Sherief L.M., Abd El-Khalek E.R., Libda I.A., Gaber O.A., Kamal N.M. et al. Serum endocan and endothelial dysfunction in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: a tertiary center experience. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2021 May 25. 12. 20406223211015963. doi: 10.1177/20406223211015963.
26. Knudsen L., Ochs M. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components. *Histochem. Cell. Biol.* 2018 Dec. 150(6). 661-676. doi: 10.1007/s00418-018-1747-9.
27. El Basset Abo El Ez A.A., Abd El Hafez M.A., El Amrousy D.M., El Momen Suliman G.A. The predictive value of Von Willebrand factor antigen plasma levels in children with acute lung injury. *Pediatr. Pulmonol.* 2017 Jan. 52(1). 91-97. doi: 10.1002/ppul.23518.
28. Zinter M.S., Delucchi K.L., Kong M.Y., Orwoll B.E., Spicer A.S. et al. Early Plasma Matrix Metalloproteinase Profiles. A Novel Pathway in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019 Jan 15. 199(2). 181-189. doi: 10.1164/rccm.201804-0678OC.
29. Makieieva N., Malakhova V., Vasylychenko Y., Biriukova M. Is Willebrand Factor Indicative of Chronic Inflammation in Children with Asthma? *Turk. Thorac. J.* 2020 Nov. 21(6). 362-366. doi: 10.5152/Turk-ThoracJ.2019.19051.
30. Makieieva N., Biriukova M., Alekseeva N. et al. Relationship of inflammatory endothelial markers with the severity of asthma in children. *Med. J. (Krag.)*. 2019. 53(2). 49-54. doi: 10.5937/mckg53-19737.
31. Acute Lymphoblastic Leukaemia Intensive Chemotherapy Berlin Frankfurt Munich 2009. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. Final Version of Therapy Protocol from August-14-2009. Available from: [http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC\\_BFM\\_2009.pdf](http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf).
32. Erdur B., Yilmaz S., Oren H., Demircioğlu F., Cakmakç H., Irken G. Evaluating pulmonary complications in childhood acute leukemias. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2008 Jul. 30(7). 522-6. doi: 10.1097/MPH.0b013e31816916e4.
33. Landier W., Armenian S.H., Lee J., Thomas O., Wong F.L. et al. Yield of screening for long-term complications using the children's oncology group long-term follow-up guidelines. *J. Clin. Oncol.* 2012 Dec 10. 30(35). 4401-8. doi: 10.1200/JCO.2012.43.4951.
34. Park S.A., Jeong M.S., Ha K.T., Jang S.B. Structure and function of vascular endothelial growth factor and its receptor system. *BMB Rep.* 2018 Feb. 51(2). 73-78. doi: 10.5483/bmbrep.2018.51.2.233.
35. Song M., Wang H., Ye Q. Increased circulating vascular endothelial growth factor in acute myeloid leukemia patients: a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 2020 May 6. 9(1). 103. doi: 10.1186/s13643-020-01368-9.

Received 02.04.2023

Revised 13.04.2023

Accepted 19.04.2023 ■

**Information about authors**

N.I. Makieieva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Paediatrics 2, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: makeievanataly313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3462-7808>

V.A. Koval, MD, PhD Student of the Department of Paediatrics, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; email: 1.victoria.koval@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8722-073X>

T.A. Kondratiuk, MD, PhD, Clinical Research Coordinator, Pulmonary Department, Massachusetts General Hospital, Boston, USA; e-mail: tkondratiuk@mgh.harvard.edu

T.V. Gorbach, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Biological Chemistry, Kharkiv National Medical University, Ukraine; e-mail: tv.gorbach@knmu.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.

**Information about funding.** This work was supported by the Kharkiv National Medical University (No. 0108U005255).

**Authors' contribution.** Makieieva N.I. — research concept and design, critical revision of the article, final approval of the article; Koval V.A. — collection and assembly of data, data analysis and interpretation, writing the article; Kondratiuk T.A. — data analysis and interpretation, writing the article; Gorbach T.V. — consultation and conducting laboratory tests.

Макеєва Н.І.<sup>1</sup>, Коваль В.А.<sup>1</sup>, Кондратюк Т.О.<sup>2</sup>, Горбач Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

<sup>2</sup>Массачусетська загальна лікарня, м. Бостон, США

### VEGF-A як маркер ендотеліальної дисфункції в дітей із гострою лімфобластною лейкемією та легеневиими ускладненнями

**Резюме. Актуальність.** Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є характерним патологічним станом у пацієнтів із гострою лейкемією. Оцінка стану ЕД має значення для більш детального розуміння патологічних процесів у легенях дітей із гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ). **Мета:** оцінити рівні судинного ендотеліального фактора росту А (VEGF-A) у сироватці крові та його прогностичне значення щодо легеневиих ускладнень у дітей із ГЛЛ. **Матеріали та методи.** Обстежено 40 пацієнтів із ГЛЛ віком 6–17 років. Перша група включала дітей з уперше діагностованою ГЛЛ (n = 18), до 2-ї увійшли пацієнти з ГЛЛ, які закінчили повний курс хіміотерапії (n = 22). Контрольну групу становили 15 здорових дітей. Рівень VEGF-A оцінювали методом імуноферментного аналізу. **Результати.** В обстежених дітей із ГЛЛ були поширеними легеневі ускладнення: гострий бронхіт (23), повторні епізоди гострого бронхіту (5), пневмонія (18), обструктивний бронхіт (9), бронхіальна астма (3), інтерстиціальна пневмонія (1), плеврит (1), пневмоторакс (3), фіброз легень (2), дихальна недостатність (6). Частота легеневиих ускладнень становила

82,5 % під час хіміотерапії та 20,0 % у період ремісії після повного курсу хіміотерапії. Виявлено статистично вірогідне підвищення рівня VEGF-A в 1-й (180,41 (158,16; 200,00) пг/мл) та 2-й групах (165,61 (131,65; 198,45) пг/мл) порівняно з контрольною (130,65 (129,45; 132,15) пг/мл) ( $p_{1-k} = 0,000011$ ;  $p_{2-k} = 0,007009$ ). Вірогідних відмінностей у рівнях VEGF-A між 1-ю та 2-ю групами не визначено ( $p_{1-2} = 0,338394$ ). За даними проведеного ROC-аналізу, рівень VEGF-A > 198,34 пг/мл після повного завершення курсу хіміотерапії прогностично значущий щодо формування легеневиих ускладнень у дітей із ГЛЛ у тривалій ремісії (AUC 0,965; чутливість 100,00 %; специфічність 89,47 %). **Висновки.** Діти з ГЛЛ мають значну ЕД. Рівень сироваткового VEGF-A може бути прогностичним фактором щодо розвитку легеневиих ускладнень у дітей у період ремісії ГЛЛ після завершення повного курсу хіміотерапії.

**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція; судинний ендотеліальний фактор росту; легеневі ускладнення; лейкемія; діти

## Асоціація одонуклеотидних варіантів гена орсомукоїд-1-подібного білка 3 з фенотипами atopічного маршу в дітей

**Резюме. Актуальність.** Проблема atopічного маршу (АМ), а саме прогресування моноорганних фенотипів atopічного дерматиту (АД), алергічного риніту/ринокон'юнктивіту (АР/АРК), бронхіальної астми (БА) до їх поліорганних комбінацій, є однією з найбільших у сучасній педіатричній практиці. Однією з найважливіших причин розвитку зазначених патологій є одонуклеотидні варіанти (single nucleotide variants — SNV) причинних генів, орсомукоїд-1-подібного білка 3 (ORMDL3), зокрема rs\_7216389 ORMDL3. Ролі Т- і С-алелей відносно моноорганних і поліорганних фенотипів АМ вивчені недостатньо. **Метою** даного дослідження було вивчення асоціації SNV rs\_7216389 гена ORMDL3 з розвитком різних фенотипів АМ у дітей. **Матеріали та методи.** У дослідженні 293 дитини було залучено до основної групи, 105 дітей — до контрольної групи, вік дітей — від 3 до 18 років. Діти основної групи хворіли на моноорганні й поліорганні фенотипи АМ: АД, АР/АРК, БА, АД+АР/АРК, БА+АР/АРК, АД+АР/АРК+БА. Діти контрольної групи хворіли на органічну й функціональну патологію травної системи без клінічних або параклінічних ознак хвороб АМ. Усім дітям було проведено генотипування на варіанти С/С, Т/Т, С/Т SNV rs\_7216389 ORMDL3 методом дискримінаційного алейного аналізу на основі полімеразної ланцюгової реакції з рестриктивною довжиною фрагмента поліморфізму (qPCR) у реальному часі матеріалу букального зскрібка, який був отриманий від кожного пацієнта. Для визначення асоціації був використаний коефіцієнт кореляції Спірмена ( $r_s$ ), ризику і протекторний вплив визначалися за допомогою логістичного регресійного аналізу з обчисленням співвідношення шансів і 95% довірчого інтервалу (СШ, 95% ДІ). Вірогідність отриманих результатів визначалася при  $p < 0,05$  за критерієм Стьюдента. **Результати.** Ризику та асоціації для моноорганного фенотипу АР/АРК: С/С SNV rs\_7216389 ORMDL3:  $r_s = 0,197$ ; СШ = 0,33 (95% ДІ 0,14–0,78;  $p < 0,05$ ); Т/Т SNV rs\_7216389 ORMDL3:  $r_s = 0,246$ ; СШ = 3,21 (95% ДІ 1,57–6,59;  $p < 0,05$ ). Для моноорганного фенотипу БА: Т/Т SNV rs\_7216389 ORMDL3:  $r_s = 0,192$ ; СШ = 2,97 (95% ДІ 1,08–8,14;  $p < 0,05$ ). Для поліорганного фенотипу АД+АР/АРК: С/С SNV rs\_7216389 ORMDL3:  $r_s = 0,146$ ; СШ = 0,42 (95% ДІ 0,16–1,11;  $p = 0,05–0,1$ ); Т/Т SNV rs\_7216389 ORMDL3:  $r_s = 0,265$ ; СШ = 3,64 (95% ДІ 1,62–8,18;  $p < 0,05$ ). Для поліорганного фенотипу БА+АР/АРК: С/С SNV rs\_7216389 ORMDL3:  $r_s = 0,163$ ; СШ = 0,42 (95% ДІ 0,19–0,93;  $p < 0,05$ ); Т/Т SNV rs\_7216389 ORMDL3:  $r_s = 0,255$ ; СШ = 3,34 (95% ДІ 1,63–6,82;  $p < 0,01$ ). Генотип С/Т SNV rs\_7216389 ORMDL3 не виявив вірогідних асоціацій з жодним фенотипом АМ у дітей або впливу на розвиток таких фенотипів. **Висновки.** Т-алель SNV rs\_7216389 ORMDL3 має індуктивний вплив на розвиток АМ у дітей — гомозиготний генотип Т/Т SNV rs\_7216389 ORMDL3 вірогідно асоційований з моноорганними фенотипами АР/АРК і БА і поліорганними фенотипами АД+АР/АРК і БА+АР/АРК і підвищує ризик їх розвитку. С-алель SNV rs\_7216389 ORMDL3 має протекторний вплив на розвиток АМ у дітей — гомозиготний генотип С/С SNV rs\_7216389 ORMDL3 вірогідно асоційований з моноорганним фенотипом АР/АРК і поліорганними фенотипами АД+АР/АРК і БА+АР/АРК і знижує ризик їх розвитку.

**Ключові слова:** atopічний марш; діти; SNV rs\_7216389 ORMDL3; моноорганні фенотипи; поліорганні фенотипи

## Вступ

Проблема atopічних хвороб (АХ) і їх лінійного прогресування у вигляді atopічного маршу (АМ) стає все більш актуальною в сучасній медицині. У більшості дітей АМ починається з моноорганного фенотипу у вигляді atopічного дерматиту (АД), до якого потім приєднуються алергічний риніт/ринокон'юнктивіт (АР/АРК) і/або бронхіальна астма (БА) [1]. У деяких дітей формується поліорганний фенотип у вигляді комбінації вищезазначених АХ. В основі більшості (80–90 %) АХ лежать однонуклеотидні варіанти (single nucleotide variants — SNV) причинних генів, порушення метилювання ДНК [2]. Одним з генів, які пов'язані з розвитком АХ, є ген орсомукоїд-1-подібного білка 3 (ORMDL3), або регулятора біосинтезу сфінголіпідів. Ген *ORMDL3* розташований на довгому плечі хромосоми 17 (17q21) і кодує 153-амінокислотний білок довжиною 6560 bps, який на ендоплазматичному ретикулумі бере участь у негативному регулюванні гомеостазу сфінголіпідів [3]. Незважаючи на те, що експериментальні моделюючі дослідження не підтвердили підвищення схильності в мишей, які мали гіперекспресію гена *ORMDL3*, до розвитку БА при експозиції алергенів кліщів домашнього пилку або грибка *Alternaria alternata* [4], множинні геномні дослідження на людських когортах підтримують гіпотезу про причинну роль гена *ORMDL3* у розвитку БА. Так, великий огляд досліджень хромосомного локусу 17q12–21 вказує на вплив SNV генів даного регіону, зокрема SNV гена *ORMDL3*, на розвиток БА в ранньому дитячому віці, риновірус-асоційованого візінгу [5]. Так, було підтверджено підвищений ризик розвитку БА в дитячому віці, обмежений віком її початку — до 1 року [6] і після 7 років [7]. У дослідженні COPSAC 2000 було показано зв'язок між рівнем експозиції алергенів кішки й ризиком розвитку БА у дітей з генотипом Т/Т SNV rs7216389 гена *ORMDL3*, які проживають у Данії [8]. Один з останніх метааналізів, у якому було перевірено 55 досліджень моделі «випадок — контроль», що включали 17 971 дитину з БА та 17 500 здорових пацієнтів контрольної групи, виявив, що SNV rs7216389 гена *ORMDL3* асоційований з підвищенням ризиком розвитку АХ у дітей китайських популяцій і потребує подальших досліджень на пацієнтах іншого етнічного походження [9]. Водночас остаточно не з'ясована роль хромосомного регіону 17q у розвитку інших АХ. Так, одне з досліджень останнього десятиріччя підтверджує роль гена *ORMDL3* у патофізіологічних змінах епітелію дихальних шляхів при експозиції алергенів *Alternaria alternata* [10]. У великому метааналізі, проведеному на 23 948 пацієнтах, хворих на БА, і 118 538 пацієнтах контрольних груп, було, зокрема, встановлено, що БА-асоційовані гени експресуються не тільки в клітинах крові, залучених у гістохімічну ланку запалення, але й на епітеліальних клітинах дихальних шляхів [11].

Вищенаведені дані вказують на недовідомість ролі генів даного хромосомного регіону в розвитку фенотипів АМ у дітей.

**Метою даного дослідження** було визначення асоціації SNV rs7216389 гена *ORMDL3* з розвитком різних фенотипів АМ у дітей.

## Матеріали та методи

Перед початком дослідження батьки або інші законні представники дітей підписали добровільну інформовану згоду на проведення діагностичного обстеження і лікувальних процедур у рамках захисту прав дітей і пацієнтів згідно з Гельсінською декларацією з прав людини, прийнятою в останній редакції на Генеральній асамблеї № 64 Всесвітньої медичної асоціації в жовтні 2013 року в м. Форталеза (Бразилія), і Універсальною декларацією з біоетики та прав людини, прийнятою на засіданні ЮНЕСКО в жовтні 2005 року в м. Парижі (Франція). Дослідження, подані в даній статті, ухвалено Комітетом з біомедичної етики ДЗ «Дніпровська медична академія МОЗ України» (зараз — Дніпровський державний медичний університет) — № 7 від 28.10.2020.

У дослідженні брали участь 398 дітей віком від 3 до 18 років. Основну групу становили 293 дитини, хворі на АХ, контрольну групу — 105 здорових дітей.

Пацієнти основної групи були поділені на 6 АМ-кластерів залежно від фенотипу: АД, АР/АРК, БА, АД+АР/АРК, БА+АР/АРК, АД+АР/АРК+БА. Набір даних пацієнтів проводився на базі дитячого стаціонарного відділення алегроцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради» (м. Дніпро, Україна). Пацієнти контрольної групи набирались у дослідження на базі відділення дитячої гастроентерології КНП «Міська клінічна лікарня № 1 Дніпровської міської ради» (м. Дніпро, Україна).

Усім пацієнтам було проведено букальний зскрібок зі слизової оболонки, матеріал якого зберігався при температурі  $-32\text{ }^{\circ}\text{C}$ , після чого був транспортований до лабораторії відділу загальної та молекулярної патофізіології Національного інституту фізіології ім. О.О. Богомольця. У вказаному місці він був підданий полімеразній ланцюговій реакції в реальному часі з рестриктивною довжиною фрагмента поліморфізму (qPCR) на приладі Applied Biosystems 7500 Fast Real Time PCR System — таким чином проведений дискримінаційний алейний аналіз на визначення гомозиготних і гетерозиготних генотипів С/Т, С/С і Т/Т SNV rs7216389 гена *ORMDL3* за допомогою сертифікованого набору C\_31152869\_10.

Дані розподілу за віком і статтю, зустрічальність генотипів С/Т, С/С і Т/Т SNV rs7216389 гена *ORMDL3* подані у вигляді відносних величин (%). Вірогідність вищезгаданих даних розраховувалася за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона для когорт пацієнтів понад 5 осіб і точного критерію Фішера — для когорт пацієнтів, менших за 5 осіб. Асоціації між генотиповими варіантами rs7216389 *ORMDL3* визначені з використанням коефіцієнта кореляції Спірмена ( $r_s$ ), ризики розвитку відповідних фенотипів АХ і АМ визначені методом логістичного регресійного аналізу з визначенням співвідношення шансів (СШ) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ). За поріг вірогідності різниці отриманих даних було прийняте значення критерію Стьюдента  $p < 0,05$ , тенденцією до вірогідності вважалось значення  $p = 0,05-0,1$ . Усі статистичні операції проведені в програмному продукті Statistica v.6.1 (ліцензійний № AGAR909E415822FA, Statsoft Inc., США).

## Результати

Були отримані дані розподілу за статтю в когортах основної групи та контрольній групі, які засвідчили вірогідну різницю за статтю тільки між пацієнтами з фенотипом БА+АР/АРК і контрольною групою (рис. 1).

Аналіз розподілу за віком показав вірогідні відмінності між когортами моноорганичних фенотипів і АД+АР/АРК і контрольною групою; відмінності в середньому віці між пацієнтами поліорганних фенотипів з БА і контрольною групою виявлено не було (рис. 2).

Результати проведеного дослідження подані в табл. 1, 2. По-перше, було вивчено асоціації моноорганичних фенотипів АМ з носійством різних варіантів SNV rs7216389 гена *ORMDL3* і ризику їх розвитку (табл. 1).

З табл. 1 видно, що генотип Т/Т SNV rs7216389 *ORMDL3* вірогідно прямо асоційований з моноорганичними фенотипами АР/АРК і БА і збільшує ризик їх розвитку. Генотип С/С SNV rs7216389 *ORMDL3* вірогідно асоційований з моноорганичним фенотипом АР/АРК і знижує ризик його розвитку.

Для проєкції генотип-асоціацій на розвиток АМ були проведені дослідження відповідних асоціацій з поліорганними фенотипами АМ і ризику їх розвитку (табл. 2).

Табл. 2 наочно демонструє вірогідні прямі асоціації генотипу Т/Т SNV rs7216389 *ORMDL3* з поліорганними фенотипами АД+АР/АРК і БА+АР/АРК і підвищення ризику їх розвитку. Генотип С/С SNV rs7216389 *ORMDL3* однаково асоціюється зі зниженням ризиків розвитку поліорганних фенотипів АД+АР/АРК (з тенденцією до вірогідності) і БА+АР/АРК (вірогідно). Генотиповий варіант С/Т SNV rs7216389 *ORMDL3* не виявив вірогідних асоціацій з моноорганичними і поліорганними фенотипами АМ або впливу на ризики їх розвитку.

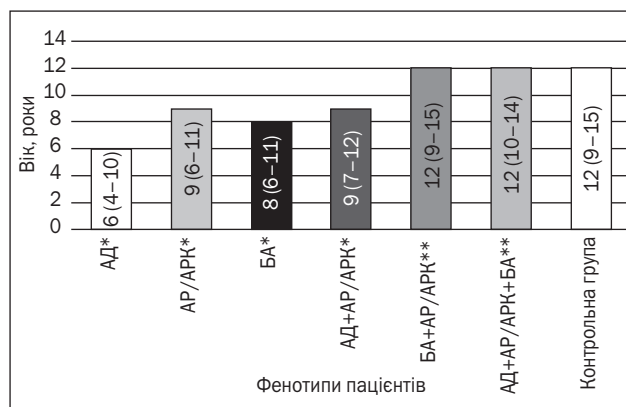
## Обговорення

Отримані в процесі дослідження результати однозначно свідчать про вирішальну роль Т-алелі та взаємозв'язок генотипу Т/Т SNV rs7216389 гена *ORMDL3* з розвитком усіх фенотипів АМ у дітей. Вищезазначений генотип мав найвищі вірогідні прямі асоціації з як моноорганичними фенотипами АР/АРК і БА, так і з поліорганними фенотипами АД+АР/АРК і БА+АР/АРК. І він єдиний вірогідно підвищував ризик розвитку всіх зазначених фенотипів: АР/АРК, БА, АД+АР/АРК і БА+АР/АРК до 3,21 (95% ДІ 1,57–6,59), 2,97 (95% ДІ 1,08–8,14), 3,64 (95% ДІ 1,62–8,18) і 3,34 (95% ДІ 1,63–6,82) відповідно. С-алель, навпаки, продемонструвала протективні властивості щодо моно-



**Рисунок 1. Структура розподілу пацієнтів за статтю в основній і контрольній групах**

Примітки: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p = 0,05-0,1$ ; \*\*\* –  $p > 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ .



**Рисунок 2. Структура розподілу пацієнтів за віком в основній і контрольній групах**

Примітки: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p > 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ .

**Таблиця 1. Асоціація між варіантами генотипу SNV rs7216389 гена *ORMDL3* і моноорганичними фенотипами АР/АРК і БА і ризик розвитку цих фенотипів**

Фенотип	Показники відношень	Генотипи SNV rs7216389 гена <i>ORMDL3</i>		
		С/С*	С/Т***	Т/Т*
АР/АРК	Коефіцієнт кореляції Спірмена	0,197	0,050	0,246
	Співвідношення шансів	0,33	0,82	3,21
	95% довірчий інтервал	0,14–0,78	0,45–1,49	1,57–6,59
БА	Коефіцієнт кореляції Спірмена	0,090	0,072	0,192
	Співвідношення шансів	0,55	0,69	2,97
	95% довірчий інтервал	0,17–1,76	0,28–1,70	1,08–8,14

Примітки: \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p > 0,05$  за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.



**Таблиця 2. Асоціація між варіантами генотипу rs7216389 гена *ORMDL3* і поліорганими фенотипами АД+АР/АРК і БА+АР/АРК і ризик розвитку цих фенотипів**

Фенотип	Показники відношень	Генотипи SNV rs7216389 гена <i>ORMDL3</i>		
		С/С*	С/Т***	Т/Т*
АД+АР/АРК	Коефіцієнт кореляції Спірмена	0,146	0,097	0,265
	Співвідношення шансів	0,42	0,65	3,64
	95% довірчий інтервал	0,16–1,11	0,32–1,33	1,62–8,18
БА+АР/АРК	Коефіцієнт кореляції Спірмена	0,163	0,084	0,255
	Співвідношення шансів	0,42	0,71	3,34
	95% довірчий інтервал	0,19–0,93	0,39–1,30	1,63–6,82

**Примітки:** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p = 0,05–0,1$ ; \*\*\*\* –  $p > 0,05$  за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

органних і поліорганих фенотипів АМ. Генотип С/С SNV rs7216389 гена *ORMDL3* вірогідно знижував до 3 разів (СШ = 0,33; 95% ДІ 0,14–0,78) ризик розвитку моноорганного фенотипу АР/АРК і до 2 разів — ризик розвитку поліорганного фенотипу БА+АР/АРК (СШ = 0,42; 95% ДІ 0,19–0,93). Наведені вище дані частково підтверджуються багатьма дослідженнями останнього десятиріччя. Так, в огляді М.М. Stein і співавт. [5] встановлено, що Т-алель SNV rs7216389 гена *ORMDL3* вірогідно корелює з підвищеними рівнями мРНК *ORMDL3* і газдерміну Б (GSDMB). К. Tomita та співавт. [12] показали, що SNV rs7216389 гена *ORMDL3* у хромосомному локусі 17q21 є одними з найбільш асоційованих з АР і БА, а також з гіперпродукцією білка *ORMDL3* у назальному епітелії. Н. Kitazawa та співавт. [13] у своєму дослідженні трьох японських когорт дорослих людей, у яких БА почалася в дитячому віці, встановили, що Т-алель SNV rs7216389 гена *ORMDL3* частіше зустрічається в пацієнтів з віком дебюту БА до 10 років (СШ = 1,61;  $p = 0,00021$ ). Одне з досліджень локусу 17q21 показало більш частий розвиток БА у дітей з генотипом Т/Т SNV rs7216389 гена *ORMDL3* при перенесенні риновірусної інфекції впродовж 3 років після народження [14]. Дослідження Е.А. Schwantes і співавт. [15] показало вірогідну пряму асоціацію між кількістю Т-алелей SNV rs7216389 гена *ORMDL3* і підвищеним рівнем видихуваного оксиду азоту (FeNO) і еозинофілів периферичної крові в дорослих пацієнтів з БА. Обмеженнями і власного, і останнього згаданого дослідження є використання лише одного SNV rs7216389 гена *ORMDL3* для предикції розвитку фенотипів АМ. Перевагою ж власного дослідження є визначення асоціацій і ризиків розвитку не тільки моноорганного фенотипу БА, але й АР/АРК, і поліорганих АД+АР/АРК і БА+АР/АРК. Для усунення обмежень обох досліджень треба проводити повногеномне секвенування за всіма SNV-кандидатами гена *ORMDL3*.

Перевагою власного дослідження є визначення і асоціацій, і ризиків між усіма варіантами SNV rs7216389 гена *ORMDL3* і найчастішими комбінаціями АМ з диференціюванням і прогнозом розвитку моноорганних або поліорганих фенотипів АМ у дітей.

Перспективними напрямками вивчення результатів даного дослідження є комплексний аналіз асоціацій і ризиків розвитку різних фенотипів АМ (АД, АР/АРК, БА, АД+АР/АРК, БА+АР/АРК, АД+БА+АР/АРК) із SNV генів, локуси яких пов'язані з *ORMDL3*, що було встановлено в одному з останніх метааналізів пангеномних досліджень багатоджерельного походження БА 2018 року (Demenias F. та співавт. [11]). Це гени різних хромосомних регіонів: інтерлейкінів 5 і 33, лектину С-типу, що вміщує домен 16 А, тестис-експресованого базового протеїну. Розбудова комплексної генотип-асоційованої моделі походження різних фенотипів АМ/АХ дозволить персоналізувати предиктивну діагностику моноорганних і поліорганих фенотипів АМ у дітей.

## Висновки

SNV rs7216389 гена *ORMDL3* вірогідно асоційовані як з моноорганими, так і з поліорганими фенотипами АМ у дітей і мають різновекторний вплив на їх розвиток.

Т-алель відіграє індуктивну роль у розвитку фенотипів АМ у дітей. Генотип Т/Т SNV rs7216389 гена *ORMDL3* вірогідно асоційований з високим ризиком розвитку як моноорганних фенотипів АР/АРК, БА, так і поліорганих АД+АР/АРК і БА+АР/АРК.

С-алель відіграє протективну роль щодо розвитку фенотипів АМ у дітей. Генотип С/С SNV rs7216389 гена *ORMDL3* вірогідно асоційований з низьким ризиком розвитку моноорганного фенотипу АР/АРК і поліорганного БА+АР/АРК.

Генотип С/Т SNV rs7216389 гена *ORMDL3* не має вірогідних асоціацій з розвитком фенотипів АМ у дітей.

Для визначення точної моделі персоналізованої предиктивної діагностики потрібні дослідження на більших когортах пацієнтів із залученням нових генів-кандидатів АХ у дітей.

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

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

## Список літератури

- Hill D.A., Spergel J.M. *The atopic march. Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018. 120(2). 131-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaai.2017.10.037>.
- Sroka-Tomaszewska J., Trzeciak M. *Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22(8). 4130. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22084130>.
- Dytiatkovsky V.O., Abaturon O.E., Naumenko N.V., Pinayeva N.L., Alifirenko O.O. *Associations of genotype variants of single nucleotide polymorphism of gene orosomucoid-1-like-protein 3 and atopic diseases at children. Med. Perspekt.* 2019. 24(3). 67-73. <http://dx.doi.org/10.26641/2307-0404.2019.3.181882>.
- Debeuf N., Zhakupova A., Steiner R., Van Gassen S., Deswarte K., Fayazpour F., Van Moorleghem J. et al. *The ORMDL3 asthma susceptibility gene regulates systemic ceramide levels without altering key asthma features in mice. J. Allergy Clin. Immunol.* 2019 Dec. 144(6). 1648-1659. e9. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.041.
- Stein M.M., Thompson E.E., Schoettler N., Helling B.A., Mag-naye K.M., Stanhope C., Igartua C. et al. *A decade of research on the 17q12-21 asthma locus: Piecing together the puzzle. J. Allergy Clin. Immunol.* 2018 Sep. 142(3). 749-764.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.974.
- Çalışkan M., Bochkov Y.A., Kreiner-Møller E., Bønnelykke K., Stein M.M., Du G., Bisgaard H. et al. *Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. N. Engl. J. Med.* 2013. 368. 1398-407.
- Loss G.J., Depner M., Hose A.J., Genuneit J., Karvonen A.M., Hyvarinen A., Roduit C. et al. *The early development of wheeze. Environmental determinants and genetic susceptibility at 17q21. Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. 193. 889-97.
- Stokholm J., Chawes B.L., Vissing N., Bønnelykke K., Bisgaard H. *Cat exposure in early life decreases asthma risk from the 17q21 high-risk variant. Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2018 maj. 141(5). 1598-1606. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.04.
- Ruan Z., Shi Z., Zhang G., Kou J., Ding H. *Asthma susceptible genes in children: A meta-analysis. Medicine (Baltimore).* 2020 Nov 6. 99(45). e23051. doi: 10.1097/MD.00000000000023051.
- Löser S., Gregory L.G., Zhang Y., Schaefer K., Walker S.A., Buckley J., Denney L. et al. *Pulmonary ORMDL3 is critical for induction of Alternaria-induced allergic airways disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017 May. 139(5). 1496-1507.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.033>.
- Demenaïs F., Margaritte-Jeannin P., Barnes K.C., Cookson W.O.C., Altmüller J., Ang W., Barr R.G. et al. *Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. Nat. Genet.* 2018 Jan. 50(1). 42-53. doi: 10.1038/s41588-017-0014-7.
- Tomita K., Sakashita M., Hirota T., Tanaka S., Masuyama K., Yamada T. et al. *Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. Allergy.* 2013 Jan. 68(1). 92-100. doi: 10.1111/all.12066.
- Kitazawa H., Masuko H., Kanazawa J., Shigemasa R., Hyodo K., Yamada H., Yatagai Y. et al. *ORMDL3/GSDMB genotype as a risk factor for early-onset adult asthma is linked to total serum IgE levels but not to allergic sensitization. Allergol. Int.* 2021 Jan. 70(1). 55-60. doi: 10.1016/j.alit.2020.04.009.
- Çalışkan M., Bochkov Y.A., Kreiner-Møller E., Bønnelykke K., Stein M.M., Du G., Bisgaard H. et al. *Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. N. Engl. J. Med.* 2013 Apr 11. 368(15). 1398-407. doi: 10.1056/NEJMoa1211592.
- Schwantes E.A., Evans M.D., Cuskey A., Burford A., Smith J.A., Lemanske R.F. Jr, Jarjour N.N., Mathur S.K. *Elevated fractional exhaled nitric oxide and blood eosinophil counts are associated with a 17q21 asthma risk allele in adult subjects. J. Asthma Allergy.* 2017 Dec 19. 11. 1-9. doi: 10.2147/JAA.S149183.

Отримано/Received 22.03.2023

Рецензовано/Revised 26.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 31.03.2023 ■

### Information about authors

Volodymyr Dytiatkovskyi, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: dytiatkovskyvo@gmail.com; phone: +38 (067) 5654849; <https://orcid.org/0000-0002-8508-5562>

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

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

V.O. Dytiatkovskyi

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

## Association of single-nucleotide variants of the orsomucoid-1-like protein 3 gene with phenotypes of atopic march in children

**Abstract. Background.** The problem of atopic march (AM), namely its progression from monoorganic phenotypes of atopic dermatitis (AD), allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis (AR/ARC), bronchial asthma (BA) to their multiorgan combinations, is one of the biggest in the modern pediatrics. One of the most important causes for the development of these pathologies are single

nucleotide variants (SNV) of the causative genes, orsomucoid-1-like protein 3 (ORMDL3), in particular rs\_7216389 *ORMDL3*. The roles of T- and C-alleles in relation to monoorganic and polyorganic AM phenotypes have not been sufficiently studied. The objective was to study associations of the SNVs rs\_7216389 *ORMDL3* in the development of different AM phenotypes in

children. **Materials and methods.** There were 293 children recruited into the main group and 105 controls aged 3 to 18 years. Children of the main group had monoorganic and polyorganic phenotypes of AM: AD, AR/ARC, BA, AD+AR/ARC, BA+AR/ARC, AD+AR/ARC+BA. Children of the control group suffered from organic and functional digestive pathology without clinical or paraclinical signs of AM. All children were genotyped for C/C, T/T, C/T variants of SNV rs\_7216389 *ORMDL3* by allelic discrimination method based on real time polymerase chain reaction with restriction fragment length polymorphism of the buccal swab obtained from each patient. Spearman's correlation coefficient ( $r_s$ ) was used to determine associations; risks and protective effects were determined using logistic regression analysis by calculating odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). The results obtained were significant at  $p < 0.05$  according to the Student's test. **Results.** Risks and associations for the monoorganic AR/ARC phenotype: C/C SNV rs\_7216389 *ORMDL3*:  $r_s = 0.197$ , OR = 0.33 (95% CI 0.14–0.78,  $p < 0.05$ ); T/T SNV rs\_7216389 *ORMDL3*:  $r_s = 0.246$ , OR = 3.21 (95% CI 1.57–6.59,  $p < 0.05$ ). For the monoorganic BA phenotype: T/T SNV rs\_7216389 *ORMDL3*:  $r_s = 0.192$ , CI = 2.97 (95% CI 1.08–8.14,  $p < 0.05$ ). For the polyorganic AD+AR/ARC phenotype:

C/C SNV rs\_7216389 *ORMDL3*:  $r_s = 0.146$ , OR = 0.42 (95% CI 0.16–1.11,  $p = 0.05–0.1$ ); T/T SNV rs\_7216389 *ORMDL3*:  $r_s = 0.265$ , OR = 3.64 (95% CI 1.62–8.18,  $p < 0.05$ ). For the polyorganic BA+AR/ARC phenotype: C/C SNV rs\_7216389 *ORMDL3*:  $r_s = 0.163$ , OR = 0.42 (95% CI 0.19–0.93,  $p < 0.05$ ); T/T SNV rs\_7216389 *ORMDL3*:  $r_s = 0.255$ , OR = 3.34 (95% CI 1.63–6.82,  $p < 0.01$ ). The C/T SNV rs7216389 *ORMDL3* genotype did not reveal significant associations or impact on the development of any AM phenotypes in children. **Conclusions.** The T-allele SNV rs7216389 *ORMDL3* has an inductive impact on the development of AM in children — the homozygous T/T genotype of SNV rs7216389 *ORMDL3* is significantly associated with and increases the risk of developing the monoorganic AR/ARC and BA phenotypes, as well as polyorganic AD+AR/ARC and BA+AR/ARC phenotypes. The C-allele SNV rs7216389 *ORMDL3* has a protective impact on the development of AM in children — the homozygous genotype C/C of SNV rs7216389 *ORMDL3* is significantly associated with and reduces the risk of developing the monoorganic AR/AR phenotype, as well as polyorganic AD+AR/AR and BA+AR/ARC phenotypes.

**Keywords:** atopic march; children0; SNV rs7216389 *ORMDL3*; monoorganic phenotypes; polyorganic phenotypes



## The value of the S100 $\beta$ marker in patients with COVID-19

**Abstract. Background.** The purpose of the work was to determine the level of S100 $\beta$  protein in children with COVID-19 and to investigate the correlation of this neurobiomarker with the severity of COVID-19 and the age of the patients.

**Materials and methods.** We conducted a retrospective, cohort, observational, post-registration study. We examined 88 children aged 1 month to 17 years with laboratory-confirmed COVID-19 who underwent inpatient treatment at the Kyiv City Children's Clinical Infectious Diseases Hospital (Kyiv, Ukraine) in 2021–2022. Children were divided according to the course of the disease into two groups: the control group, which had a complicated course of COVID-19, and the main group without complications. We also made a division by age groups: 0–12 months, 1–6, 6–10 and 10–17 years. The main laboratory indicators, data of anamnesis and objective examination were taken into account. During the comprehensive routine examination of the patients on the first day of their stay in the hospital, the blood serum was collected for further examination for the level of S100 $\beta$  neurobiomarker by enzyme immunoassay. CanAg S100 EIA kit (Fujirebio) with a working measurement range of 1–3500 ng/L for S100 $\beta$  marker was used. The research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki principles. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of parents and children was obtained. In the study, we used statistical research, analytical methods, and the method of empirical research. **Results.** When comparing the main and control groups by age, the age of patients from birth to 12 months was a significant indicator (44.8 % in the main group vs. 23.3 % in controls),  $p = 0.049$ . When conducting a study on S100 $\beta$  correlation with D-dimer, a linear correlation was found ( $r = 0.141$ ; 95% CI –1... 0.311;  $p < 0.1$ ), as well as a negative linear correlation with prothrombin index ( $r = -0.204$ ; 95% CI –1... 0.0131;  $p = 0.03$ ) and age ( $r = -0.184$ ; 95% CI –1... 0.0077;  $p = 0.04$ ). **Conclusions.** A correlation between S100 $\beta$  neurobiomarker, age and severity of COVID-19 was revealed. Higher indicators were noted in the group of patients with a complicated course of the disease. A tendency towards a higher level of protein S100 at a younger age was revealed, as well as a linear relationship of neuromarkers with prothrombin index and D-dimer.

**Keywords:** coronavirus infection; COVID-19; neuromarker; S100 $\beta$ ; biomarker; children

### Introduction

The long course of the pandemic, the frequency of deaths and complications of the coronavirus infection (COVID-19) have become a real challenge for scientists in finding approaches to timely diagnosis and avoiding possible consequences. As of the beginning of February 2023, there are 672 million laboratory-confirmed cases of COVID-19 worldwide, of which 6.85 million have been fatal. In Ukraine during this period, there were 5.68 million laboratory-confirmed cases and 119 thousand — fatal [1].

In the structure of COVID-19, the incidence in children occupies a significant place and with the years of the pandemic, the frequency of their morbidity continues to

grow. It was found that in young children, COVID-19 begins acutely (90.0 %) with intoxication (75.0 %), fever (65.0 %), nasal congestion (25.0 %), rhinorrhea (20.0 %), dry cough (60.0 %), increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (55.0 %). In older children, the disease is manifested by fever (73.33 %), pharyngitis (66.67 %), dry cough (73.33 %), anosmia (20.0 %), leukopenia (20.0 %), acceleration of ESR (20.0 %) and reduction of prothrombin (13.33 %) without pulmonary lesions (73.33 %) [2].

Damage to the nervous system is one of the most frequent complications of the disease. The frequency of neurological complications due to COVID-19, according to the

literature, varies from 15 to 80 % in adults and children and is characterized in the acute period by delirium and seizures (34 %), fatigue (32 %), myalgia (20 %), impaired smell or taste and headache (13 %). Guillain-Barré syndrome is also registered in 10 % of cases and stroke in 2 % of cases [3, 4]. Published meta-analyses indicate that 16.7 % of children with COVID-19 have nonspecific neurological symptoms such as headache, myalgia, fatigue, and specific neurological deficits occur in 1 % of pediatric patients in the form of encephalopathies, seizures, or meningeal signs [5, 6]. Multisystem inflammatory syndrome, considered a post-infectious hyperinflammatory state associated with SARS-CoV-2 infection, is also associated with a high incidence of neurological involvement, ranging from 12 to 50 % depending on disease severity and including status epilepticus, focal deficit, headache, hallucinations and encephalopathy [7–9].

For the purpose of in-depth diagnosis of neurological manifestations, neuron-specific proteins are widely used as markers of damage to the nervous system. An example of such proteins are S100 proteins. This is a group of specific calcium-binding proteins of astrocytic neuroglia. Their concentration in the brain is almost 90 % of all soluble protein fractions of nerve cells. About 90 % of S100 proteins are contained in astrocytes, 10 % in neurons, and a minimal amount in oligodendrocytes. In cells, they are localized mainly in the cytoplasm, as well as in the synaptic membrane and chromatin. To date, 25 S100 complexes have been described, which include 16 S100A proteins (S100A1–S100A16) as well as others (e.g., S100B, S100G, S100P, and S100Z) [10]. Among S100B, two types of proteins are distinguished — S100 ( $\beta\beta$ ) and S100 ( $\alpha\beta$ ), which are present in high concentration in glial cells and neurolemmocytes. They are one of the leading molecular components of intracellular systems that ensure functional homeostasis of brain cells and are regulators of extracellular signals [11].

Numerous published studies indicate an extremely wide range of applications of S100 marker. Determining the level of biomarkers in plasma and assessing the state of the coagulation system is one of the methods for differentiating stroke subtypes [12, 13]; S100 $\beta$  can help in the early assessment of the risk of cerebral ischemia in patients. In the study of Y. Tanaka et al. (2009), a correlation was found between the level of S100 $\beta$  in the plasma, hematoma volume, and the severity of brain edema after simulating intracranial hemorrhage against the background of hypertensive disease [14]. In the pathology of the central nervous system, the level of S100 $\beta$  positively correlates with the degree of dysfunction of the blood-brain barrier (BBB). In case of subarachnoid hemorrhage, the level of S100 $\beta$  in the cerebrospinal fluid was significantly increased [15]. The value of biomarkers of brain damage is also used to predict the consequences of brain injury [16, 17]. In patients with depression, studies have shown increased levels of S100 $\beta$  in serum and cerebrospinal fluid [18–20]. Changes in the level of the biomarker were also detected in Alzheimer's disease [15, 21], migraine [22] and schizophrenia [23]. In experimental studies, an increase in the concentration of S100 $\beta$  was also found in the presence of intracranial oligodendroglioma, pituitary adenoma and neuroblastoma [24, 25]. Serial studies of the

protein allow monitoring the effectiveness of treatment and detecting relapses in the early stages [25, 26].

An increase in the level of S100 $\beta$  is detected in newborns with asphyxia, ischemic brain damage, ischemia-reperfusion syndrome, perfusion, in pregnant women in amniotic fluid with an increased risk of fetus hypoxia. The protein content test is used to diagnose perinatal brain damage in newborns of different gestational ages. In children of 48–72 h of life, elevated S100 is an unfavorable prognostic factor. An increase in the level of S100 $\beta$  was observed in children with neuroinfections, in particular, encephalitis [27, 28].

In addition, the researchers found a correlation of the biomarker level with the severity of bilirubin-induced neurotoxic encephalopathy in newborns. A significantly increased level of S100 $\beta$  was detected in newborns with pathological changes in the encephalogram and neurological disorders [29].

Abnormalities of BBB in response to brain damage can increase the concentration of specific molecules in the blood circulation, and the assessment of the concentration of these molecules in the serum can contribute to the diagnosis of the lesion. Astrocyte-specific proteins such as S100 $\beta$  are found in high amounts in the brain, and their presence in the blood may indicate loss of BBB function or injury. The presence of serum albumin, which is detected at high levels in the blood, in the cerebrospinal fluid also indicates a lesion of the BBB [30].

In addition, there are studies that describe the development of lung pathologies in case of dysregulation of the responses of certain types of S100 proteins. In particular, the authors mentioned such diseases as asthma, chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis, cystic fibrosis, pulmonary hypertension and lung cancer, described their mechanism of occurrence and determined the role of proteins in the pathogenesis [31].

With the emergence of the new SARS-CoV-2 and the spread of the pandemic, scientists began to study the role of S100 proteins in the development of COVID-19. In pre-clinical animal models and patients infected with SARS-CoV-2, elevated levels of immature neutrophils and dramatically increased levels of S100 proteins were observed. In addition, multivariate analysis of patient samples demonstrated that elevated S100 levels were independently associated with mortality [32]. Serum S100 levels in patients with COVID-19 have been associated with severity and increased in-hospital mortality [33] and an early indicator of respiratory failure [34].

Considering the lack of similar local studies of this marker in COVID-19, we decided to evaluate the level of S100 $\beta$  protein in children with COVID-19 and determine the presence of relationships.

**The purpose** of the work was to determine the level of S100 $\beta$  protein in children with COVID-19 and to investigate the correlation of this neurobiomarker with the severity of COVID-19 and the age of the patients.

## Materials and methods

We conducted a retrospective, cohort, observational, post-registration study. We examined 88 children aged 1 month to 17 years with laboratory-confirmed COVID-19

who underwent inpatient treatment at the Kyiv City Children's Clinical Infectious Diseases Hospital (Kyiv, Ukraine) in 2021–2022. Children were divided into two groups according to the course of the disease: the control group, which had a complicated course of COVID-19, and the main group without complications. We also made a division by age groups: 0–12 months, 1–6, 6–10 and 10–17 years. The main laboratory indicators, data of anamnesis and objective examination were taken into account. During the comprehensive routine examination of the patients at the first day of their stay in the hospital, the blood serum was collected for the purpose of its further examination for the level of S100 $\beta$  neurobiomarker by enzyme immunoassay. CanAg S100 EIA kit (Fujirebio) with a working measurement range of 1–3500 ng/L for S100 $\beta$  marker was used. The research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki principles. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of parents and children was obtained for conducting research. In the study, we used statistical research, analytical methods, and the method of empirical research.

To perform statistical calculations, we used the statistical software EZR v. 1.54 package using methods of descriptive statistics. The median (Me) and standard deviation (SD) were determined. The reliability of the difference between non-parametric indicators was determined using the chi-square test. The difference is accepted as significant when the error value is  $p < 0.05$ . We also conducted an interval assessment of the distribution, multiple comparisons, and calculated the Pearson correlation coefficient.

## Results

Table 1 shows the age and sex indicators of the study groups.

According to the results of the cohort study (Table 1), no significant difference was found in the gender of the children between the main and control groups ( $p > 0.18$ ), however, boys predominated in the structure of both groups. Regarding age, the main group consisted mostly of patients under 12 months: 26 (44.8 %),  $p < 0.001$ . In the control group, children of 1–6 years prevailed, accounting for 12 (40 %) cases,  $p < 0.001$ . The age category of children from 6 to 10 years was the least numerous in both groups: 5 (8.6 %)

patients in the main group and 5 (16.7 %) in the control one. When comparing the main and control groups, the age of patients from birth to 12 months was a significant indicator (44.8 % in the main versus 23.3 % in the control group),  $p = 0.049$ .

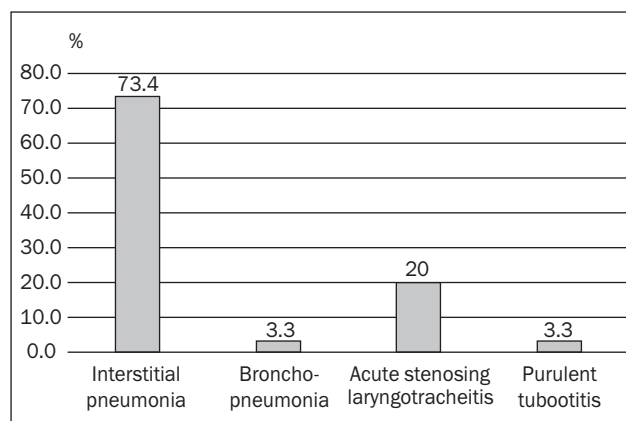
Children were divided into two groups depending on the severity of condition and the presence of complications: an uncomplicated course was observed in 58 (65 %), and a severe COVID-19 with complications — in 30 (34 %) cases,  $p < 0.001$ . Detailed characteristics are shown in Fig. 1.

Complications were confirmed by the data of instrumental and laboratory examinations and were represented by interstitial pneumonia in 22 (73.4 %) cases, which was accompanied by respiratory failure stage 1–2, bronchopneumonia in 1 (3.3 %), acute stenotic laryngotracheitis in 6 (20 %) and purulent tubootitis in 1 (3.3 %) patient (Fig. 1).

When conducting a statistical analysis, we calculated S100 $\beta$  intervals in patients with COVID-19 of the main and control groups. The results are presented in Table 2.

The range of reference values for S100 $\beta$  is less than 105 ng/L, but the manufacturers of this kit emphasize that all values are individual and should be considered in conjunction with other laboratory and instrumental indicators.

According to the calculations, in the patients of the main group, S100 $\beta$  was observed at the level of  $161.2 \pm 7.6$ , while



**Figure 1. Characteristics of the complicated course in children of the control group**

**Table 1. Age and gender characteristics of the groups, abs. (%)**

Criteria	Main group	Control group	P
<i>Age</i>			
0–12 months	26 (44.8)	7 (23.3)	0.049
1–6 years	20 (34.5)	12 (40)	0.6
6–10 years	5 (8.6)	5 (16.7)	0.26
10–17 years	7 (12.1)	6 (20)	0.32
<i>Gender</i>			
Boys	30 (52)	20 (67)	0.18
Girls	28 (48)	10 (33)	0.18

in the children of the control group, the indicator was higher,  $168.2 \pm 7.6$ . These data are also demonstrated in Fig. 2.

According to the interval assessment of the biomarker level, higher S100 $\beta$  values were observed in patients of the control group than in patients of the main group (Fig. 2).

We also conducted a study on the correlation of S100 $\beta$  biomarker level with the age of patients and some laboratory parameters. The results are shown in Fig. 3–5.

According to the results of the statistical analysis, there was no linear correlation between the indicators of neuro-markers with platelets, hemoglobin, leukocytes and fibrinogen,  $p > 0.1$ .

When conducting a study on the correlation of S100 $\beta$  neurobiomarker with D-dimer (Fig. 3), a linear correlation was found ( $p < 0.1$ ). The value of the correlation coefficient

for S100  $r = 0.141$  (95% CI  $-1... 0.311$ ) is statistically significantly different from 0.

A negative linear correlation was found ( $p = 0.03$ ) between S100 $\beta$  neurobiomarker and the prothrombin index (PTI) (Fig. 4). An increase in S100 $\beta$  indicator was significantly more often observed with a decrease in PTI. The value of the correlation coefficient for S100 $\beta$   $r = -0.204$  (95% CI  $-1... 0.0131$ ) is statistically significantly different from 0.

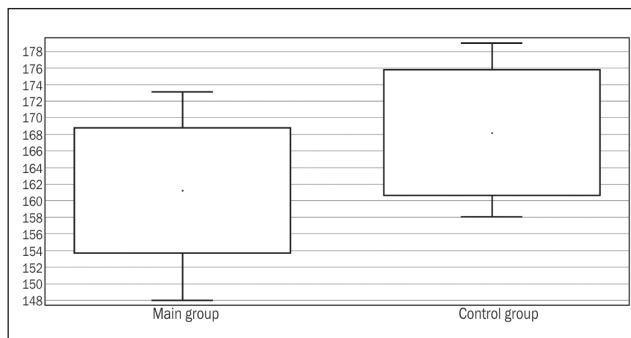
Correlation with the age of S100 $\beta$  indicator (Fig. 5) according to the Pearson test was found ( $p = 0.04$ ). Elevation of the studied protein was significantly more common in younger patients. The value of the correlation coefficient  $r = -0.184$  (95% CI  $-1... 0.0077$ ) is statistically significantly different from 0.

### Discussion

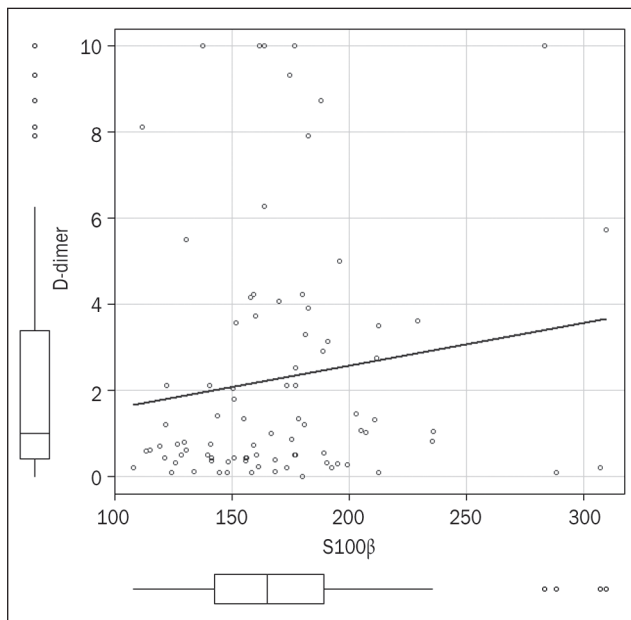
S100 is a large family of small-molecule calcium-binding proteins composed of numerous isoforms with structural similarities and functional differences. This protein was named S100 in 1965 by the researcher Moore B.W. due to its solubility in 100% ammonium sulfate at neutral pH [35].

As for today, S100 protein is quite common in the diagnosis of cancer, so in most domestic laboratories, it is presented precisely as a tumor marker. However, foreign literary sources indicate the detection of this protein in case of damage to the nervous system [12–14, 16, 17, 36].

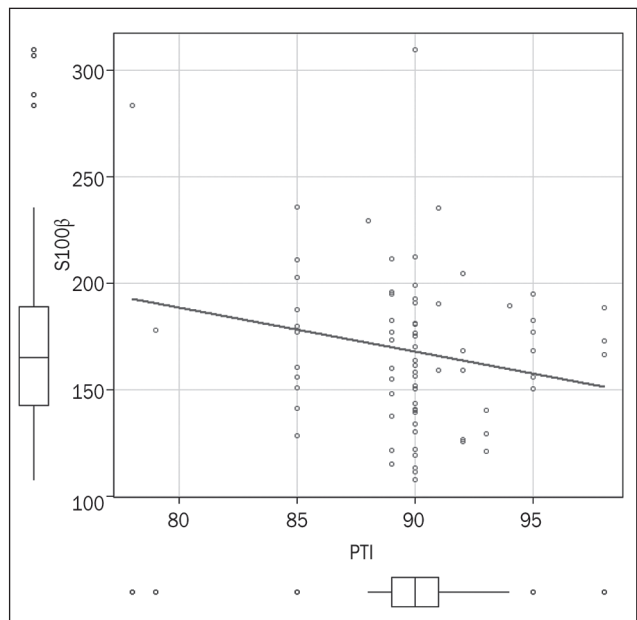
Singh P. and Ali S.A. (2022) described the multifunctional role of the S100 protein family in the human immune system. Researchers found that S100 isoforms serve as an alarm signal, an antimicrobial peptide, a proinflammatory



**Figure 2. Interval evaluation of the mean S100 $\beta$  value in the blood serum of children with COVID-19 (median, standard deviation, 95% CI)**



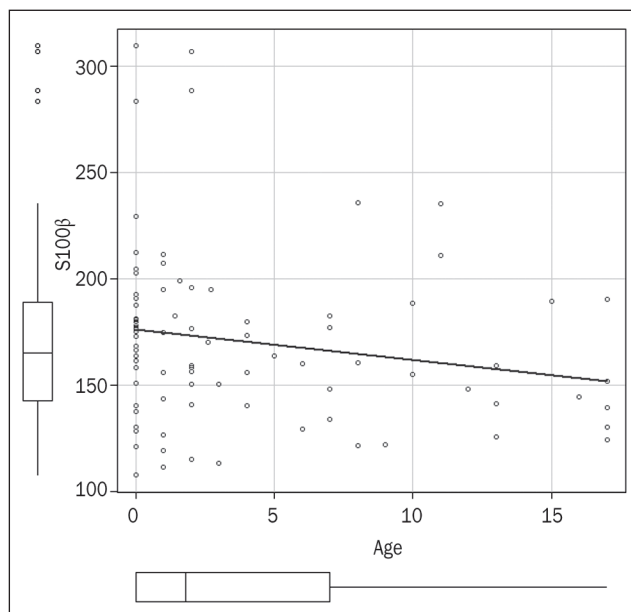
**Figure 3. Correlation of S100 $\beta$  with D-dimer according to the Pearson test**



**Figure 4. Correlation of S100 $\beta$  with PTI according to the Pearson test**

**Table 2. Interval evaluation of S100 $\beta$  marker in patients with COVID-19**

Indicator	Group	Me $\pm$ SD	I quartile	III quartile	Left (95% CI)	Right (95% CI)
S100 $\beta$	Main group	$161.2 \pm 7.6$	133.7	180.8	148	173.14
	Control group	$168.2 \pm 7.6$	148.3	190.8	158.03	179



**Figure 5. Correlation of S100 $\beta$  with the age of patients according to the Pearson test**

stimulator, a chemoattractant, and a metal scavenger during the innate immune response. Therefore, they are of crucial importance in the treatment of autoimmune diseases. In their work, the authors presented and described a number of unique characteristics of S100 protein: the ability to control immunological processes, regulate inflammation, the ability of the extracellular protein S100 to regulate cell death, differentiation, proliferation and migration in different types of cells, and possessing antimicrobial properties. The researchers also claim that elevated levels of S100 $\beta$  are associated with a severe course of COVID-19 and suggest its use as a potential biomarker for predicting severity in patients with COVID-19 [37]. This statement correlates with our study, as we also observed higher levels of S100 $\beta$  protein in children with severe COVID-19.

A study by Bagheri-Hosseini Z. et al. (2022) also analyzed the prognostic value of S100 protein in predicting severity of COVID-19. The authors found a positive correlation with D-dimer and confirmed a significant increase in proteins with a severe course of COVID-19 compared to patients with a mild course of the disease [38]. Likewise, in the publication by Antonio Aceti et al. (2020), the concentration of S100 $\beta$  in blood serum correlated with the severity of COVID-19, as indicated by clinical and laboratory parameters. The researchers pointed to correlations of S100 $\beta$  with indicators of distress, including ALT, D-dimer, prothrombin index, platelets, and inflammatory markers procalcitonin and C-reactive protein [39]. In other studies, scientists also suggest S100 $\beta$  marker as a reliable predictor of clinical severity. Serum S100 $\beta$  showed significantly higher mean values in the cohorts with severe COVID-19 than in the mildly symptomatic group [40].

## Conclusions

A correlation between neurobiomarker S100 $\beta$ , age and severity of COVID-19 was revealed. Higher indicators were noted in the group of patients with a complicated course of

the disease. A trend towards a higher level of S100 protein at a younger age of patients ( $p = 0.04$ ) was revealed, as well as a linear correlation of neuromarkers with PTI ( $p = 0.03$ ) and D-dimer ( $p < 0.1$ ).

S100 $\beta$  protein is a promising neurobiomarker that may be useful in the diagnosis of COVID-19. Conducting further studies on the role of this marker will help predict the long-term neurological consequences and possible complications of COVID-19.

## References

1. Our World in Data COVID-19 dataset. Daily new confirmed COVID-19 deaths per million people. Available from: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>.
2. Харченко Ю.П., Зарецька А.В., Прокопова Т.М., Львіна-Стогнієнко В.Ю. Клінічні та параклінічні прояви COVID-19 у дітей різного віку. Сучасна педіатрія. Україна. 2022. 7(127). 15-20. doi: 10.15574/SP.2022.127.15.
3. Misra S., Kolappa K., Prasad M. et al. Frequency of Neurologic Manifestations in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2021. 97(23). e2269-e2281. doi: 10.1212/WNL.0000000000012930.
4. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet. Psychiatry*. 2021. 8(5). 416-427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
5. O'Loughlin L., Toledo N.A., Budrie L., Waechter R., Rayner J. A systematic review of severe neurological manifestations in pediatric patients with coexisting SARS-CoV-2 infection. *Neurol. Int.* 2021. 13. 410-27. doi: 10.3390/neurolint13030041.
6. Panda P.K., Sharawat I.K., Panda P., Natarajan V., Bhakat R., Dawman L. Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Trop. Pediatr.* 2021. 67(3). fmaa070. doi: 10.1093/tropej/fmaa070.
7. LaRovere K.L., Riggs B.J., Poussaint T.Y., Young C.C., Nephews M.M., Maamari M. et al. Neurologic involvement in children and adolescents hospitalized in the United States for COVID-19 or multisystem inflammatory syndrome. *JAMA Neurol.* 2021. 78. 536-47. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0504.
8. Sa M., Mirza L., Carter M., Carlton Jones L., Gowda V., Handforth J. et al. Systemic inflammation is associated with neurologic involvement in pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with SARS-CoV-2. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2021. 8. e999. doi: 10.1212/NXI.0000000000000999.
9. Sandoval F., Julio K., Méndez G. et al. Neurologic features associated with SARS-CoV-2 infection in children: a case series report. *J. Child Neurol.* 2021. 36. 853-66. doi: 10.1177/0883073821989164.
10. Kozlyuk N., Monteith A.J., Garcia V., Damo S.M., Skaar E.P., Chazin W.J. S100 proteins in the innate immune response to pathogens. *Methods in Molecular Biology*. 2019. 1929. 275-290. doi: 10.1007/978-1-4939-9030-6\_18.
11. Дудукіна С.О., Кобеляцький Ю.Ю. S100B як маркер пошкодження головного мозку. Український нейрохірургічний журнал. 2010. 1. 12-15. doi: 10.25305/unj.88757.
12. Sienkiewicz-Jarosz H., Galecka-Wolska M., Bidziski A. Predictive value of selected biochemical markers of brain damage for functional outcome in ischemic stroke patients. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2009. 43(2). 126-133.
13. Uden J., Strandberg K., Malm J. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clini-



- cal stroke differentiation *J. Neurol.* 2009. 256 (1). 72-77. doi: 10.1007/s00415-009-0054-8.
14. Tanaka Y., Marumo T., Shibuta H. et al. Serum S100B, brain edema, and hematoma formation in a rat model of collagenase-induced hemorrhagic stroke. *Brain Res. Bull.* 2009. 78(4-5). 158-163. doi: 10.1016/j.brainresbull.2008.10.012.
15. Kempuraj D., Ahmed M.E., Selvakumar G.P., Thangavel R., Dhaliwal A.S., Dubova I., Mentor S. et al. Brain Injury-Mediated Neuroinflammatory Response and Alzheimer's Disease. *Neuroscientist.* 2020. 26(2). 134-155. doi: 10.1177/1073858419848293.
16. Bouzgat P., Francony G., Decléty P. Can serum protein S100Beta predict neurological deterioration after moderate or minor traumatic brain injury? *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2009. 28(2). 135-139. doi: 10.1016/j.annfar.2008.12.019.
17. Thelin E.P., Nelson D.W., Bellander B.M. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochir. (Wien).* 2017. 159(2). 209-225. doi: 10.1007/s00701-016-3046-3.
18. Arora P., Sagar R., Mehta M., Pallavi P., Sharma S., Mukhopadhyay A.K. Serum S100B levels in patients with depression. *Indian J. Psychiatry.* 2019. 61(1). 70-76. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\_391\_16.
19. Schroeter M.L., Abdul-Khaliq H., Krebs M., Diefenbacher A., Blasig I.E. Serum markers support disease-specific glial pathology in major depression. *J. Affect. Disord.* 2008. 111. 271-80. doi: 10.1016/j.jad.2008.03.005.
20. Yang K., Xie G.R., Hu Y.Q., Mao F.Q., Su L.Y. The effects of gender and numbers of depressive episodes on serum S100B levels in patients with major depression. *J. Neural Transm. (Vienna).* 2008 Dec. 115(12). 1687-94. doi: 10.1007/s00702-008-0130-8.
21. Cristóvão J.S., Gomes C.M. S100 Proteins in Alzheimer's Disease. *Front. Neurosci.* 2019. 13. 463. doi: 10.3389/fnins.2019.00463.
22. Chu C., Zhong R., Cai M., Li N., Lin W. Elevated Blood S100B Levels in Patients With Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.* 2022. 13. 914051. doi: 10.3389/fneur.2022.914051.
23. Aleksovska K., Leoncini E., Bonassi S., Cesario A., Boccia S., Frustaci A. et al. Systematic review and meta-analysis of circulating S100B blood levels in schizophrenia. *PLoS One.* 2014. 9. e106342. doi: 10.1371/journal.pone.0106342.
24. Kleinschmidt S., Herzog K., Krger L. et al. Diffuse intracranial oligodendroglioma in a cow. *J. Comp. Pathol.* 2009. 140(1). 72-75. doi: 10.1016/j.jcpa.2008.10.001.
25. Tunici P., Yu J.S. Pituitary adenoma stem cells. *Methods Mol. Biol.* 2009. 568. 195-201. doi: 10.1007/978-1-59745-280-9\_12.
26. Loukovaara M., Teramo K., Alfthan H. et al. Amniotic fluid S100B protein and erythropoietin in pregnancies at risk for fetal hypoxia. *Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.* 2009. 142(2). 115-118. doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.10.008.
27. Gazzolo D., Abella R., Marinoni E. et al. Circulating biochemical markers of brain damage in infants complicated by ischemia reperfusion injury. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2009. 7(2). 108-126. doi: 10.2174/187152509787847119.
28. Zhang S., Mao C., Li X., Miao W., Teng J. Advances in Potential Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Autoimmune Encephalitis: A Review. *Front. Neurol.* 2022. 13. 746653. doi: 10.3389/fneur.2022.746653.
29. Okumus N., Turkyilmaz C., Onal E.E., Atalay Y., Serdaroglu A., Elbeg S., Koc E. et al. Tau and S100B proteins as biochemical markers of bilirubin-induced neurotoxicity in term neonates. *Pediatr. Neurol.* 2008 Oct. 39(4). 245-52. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.004.
30. Mete E., Sabirli R., Goren T., Turkcuer I., Kurt Ö., Koseler A. Association Between S100B Levels and COVID-19 Pneumonia: A Case Control Study. *In Vivo.* 2021. 35(5). 2923-2928. doi: 10.21873/invivo.12583.
31. Sattar Z., Lora A., Jundi B., Railwah C., Geraghty P. The S100 Protein Family as Players and Therapeutic Targets in Pulmonary Diseases. *Pulm. Med.* 2021. 18. 5488591. doi: 10.1155/2021/5488591.
32. Silvin A., Chapuis N., Dunsmore G. et al. Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19. *Cell.* 2020. 182(6). 1401-1418.e18. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.002.
33. Abers M.S., Delmonte O.M., Ricotta E.E. et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight.* 2021. 6(1). doi: 10.1172/jci.insight.144455.
34. Guadiana Romualdo de L.G., Mulero M.D.R., Olivo M.H. et al. Circulating levels of GDF-15 and calprotectin for prediction of in-hospital mortality in COVID-19 patients: a case series. *The Journal of Infection.* 2021. 82(2). e40-e42. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.010.
35. Moore B.W. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1965. 19. 739-744. doi: 10.1016/0006-291x(65)90320-7.
36. Gressner O.A., Schiffllers M.C., Kim P. et al. Questioning the role of actin-free Gc-Globulin as actin scavenger in neurodegenerative central nervous system disease: relationship to S-100B levels and blood-brain barrier function. *Clin. Chim. Acta.* 2009. 400(1-2). 86-90. doi: 10.1016/j.cca.2008.10.015.
37. Singh P., Ali S.A. Multifunctional Role of S100 Protein Family in the Immune System: An Update. *Cells.* 2022. 11(15). 2274. doi: 10.3390/cells11152274.
38. Bagheri-Hosseinabadi Z., Abbasi M., Kahnooji M., Ghorbani Z., Abbasifard M. The prognostic value of S100A calcium binding protein family members in predicting severe forms of COVID-19. *Inflamm. Res.* 2022. 71(3). 369-376. doi: 10.1007/s00011-022-01545-7.
39. Aceti A., Margarucci L.M., Scaramucci E., Orsini M., Salerno G., Di Sante G., Gianfranceschi G. et al. Serum S100B protein as a marker of severity in COVID-19 patients. *Sci. Rep.* 2020. 10(1). 18665. doi: 10.1038/s41598-020-75618-0.
40. Sahin B.E., Celikbilek A., Kocak Y., Ilanbey B., Saltoglu G.T., Konar N.M., Hizmalı L. Neurological symptoms and neuronal damage markers in acute COVID-19: is there a correlation? A pilot study. *Journal of Medical Virology.* 2022. 95(1). doi: 10.1002/jmv.28240.

Received 09.03.2023

Revised 26.03.2023

Accepted 29.03.2023 ■

**Information about author**Iryna Seriakova, Assistant at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ikovalukh@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2793-6584>**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.**Information about funding.** The work was carried out at the expense of the resources of the project authors.

Серякова І.Ю.

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

### Значення маркера S100 $\beta$ у дітей із COVID-19

**Резюме. Мета:** визначити рівень протеїну S100 $\beta$  у дітей із COVID-19 і дослідити кореляційний зв'язок цього нейробіомаркера з тяжкістю COVID-19 та віком пацієнтів. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективне когортне обсерваційне постреєстраційне дослідження. Обстежено 88 дітей віком від 1 місяця до 17 років із лабораторно підтвердженим COVID-19, які проходили стаціонарне лікування в КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня» у 2021–2022 рр. За перебігом захворювання пацієнтів розділили на дві групи: контрольну, у якій спостерігався ускладнений перебіг COVID-19, та основну групу без ускладнень. Також ми провели розподіл за віковими групами: 0–12 місяців, 1–6, 6–10 та 10–17 років. Враховували основні лабораторні показники, дані анамнезу та об'єктивного обстеження. Під час комплексного рутинного обстеження хворих протягом першої доби перебування в стаціонарі була зібрана сироватка крові з метою її подальшого дослідження щодо рівня нейробіомаркера S100 $\beta$  методом імуноферментного аналізу. Застосовували набір CanAg S100 EIA kit компанії Fujirebio з робочим діапазоном вимірювань 1–3500 нг/л для маркера S100 $\beta$ . Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження

ухвалено локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. Отримано інформовану згоду батьків та дітей. Під час роботи були використані статистичні й аналітичні методи, метод емпіричного дослідження. **Результати.** При порівнянні основної та контрольної груп за віком значимим показником виявився вік пацієнтів від народження до 12 місяців (44,8 % в основній групі проти 23,3 % у контрольній),  $p = 0,049$ . При проведенні дослідження кореляції нейробіомаркера S100 $\beta$  з D-димером був виявлений лінійний кореляційний зв'язок ( $r = 0,141$ ; 95% ДІ  $-1... 0,311$ ;  $p < 0,1$ ), а також негативний лінійний кореляційний зв'язок — з протромбіновим індексом ( $r = -0,204$ ; 95% ДІ  $-1... 0,0131$ ;  $p = 0,03$ ) та віком ( $r = -0,184$ ; 95% ДІ  $-1... 0,0077$ ;  $p = 0,04$ ). **Висновки.** Виявлено кореляційний зв'язок між нейробіомаркером S100 $\beta$ , віком та тяжкістю COVID-19. Вищі показники відмічались у групи пацієнтів з ускладненим перебігом захворювання. Виявлено тенденцію до вищого рівня протеїну S100 при меншому віці пацієнтів, а також лінійний зв'язок нейромаркерів із протромбіновим індексом та D-димером.

**Ключові слова:** коронавірусна інфекція; COVID-19; нейромаркер; S100 $\beta$ ; біомаркер; діти

## Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги, у дітей в Україні протягом 2009–2021 років

**Резюме.** *Актуальність.* Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги (ІПНМД): цей термін зараз включає в себе розвиток інфекційних процесів у різних системах органів пацієнтів і у шпиталях різної спеціалізації. Вважається, що ІПНМД — це інфекції, які вперше виникають через 48 годин чи пізніше після госпіталізації або ж через 30 днів після отримання медичної опіки. **Мета дослідження:** ретроспективний аналіз захворюваності серед дітей в Україні на ІПНМД протягом 2009–2021 рр. **Матеріали та методи.** Статистичний аналіз поширеності зареєстрованих випадків ІПНМД в Україні у 2009–2021 рр. за даними ЦГЗ МОЗ України. **Результати.** У середньому щороку в Україні реєстрували  $966 \pm 489$  випадків ІПНМД серед дітей різного віку. За віковим розподілом серед пацієнтів дитячої категорії з ІПНМД в середньому щороку на новонароджених дітей до 1 місяця життя припадало 65,8 %, від 1 місяця до 1 року — 5,9 %, від 1 до 17 років — 28,3 %. За нозологічною структурою ІПНМД у дітей превалювали інфекції окремих станів, що виникають в перинатальному періоді. У середньому відсоток таких хвороб за 2010–2021 рр. становив  $49,5 \pm 7,5$  % (серед дітей 0–17 років) та 13,8 % від загальної кількості випадків ІПНМД в Україні. **Висновки.** Останніми роками в Україні спостерігався недооблік випадків ІПНМД як серед дорослих пацієнтів, так і серед дітей. Показники, надані установами окремих регіонів (Одеська та Київська області), дають змогу з певною мірою вірогідності отримати уявлення про структуру захворюваності на ІПНМД в цілому у країні. За віковою структурою ІПНМД у дітей (0–17 років) за 2009–2021 рр. становили 22,06 % від загальної кількості ІПНМД. Найбільшу кількість випадків за вказаний період зафіксовано серед новонароджених дітей, що становить 65,8 % від усіх дітей з ІПНМД. **Тож основні зусилля повинні бути спрямовані на зниження рівня ІПНМД серед малюків.**

**Ключові слова:** інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги; нозокоміальні інфекції; діти; перинатальний період

### Вступ

Сьогодні найгострішою проблемою в нашому суспільстві є стан здоров'я населення, дитячого зокрема. Метою реформи охорони здоров'я в Україні, яка продовжується незважаючи на російську агресію, є оптимізація надання медичної допомоги й медичних послуг населенню, підвищення ефективності роботи системи охорони здоров'я.

Хоча питома вага суто медичних проблем у формуванні здоров'я особи, за даними ВООЗ, не перевищує 12 %, медичні аспекти збереження здоров'я в ранньому дитячому віці мають значно більше значення, ніж у наступних вікових групах, оскільки дві третини факторів, що формують стан здоров'я людини в майбутньому, зумовлені чинниками, які впливають саме в період вагітності та на першому році життя дитини. Саме тому

проблема інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги (ІПНМД), особливо актуальною є у питаннях захворюваності серед дітей.

Встановлено, що несприятлива демографічна ситуація в Україні супроводжується все ще високим (хоча й за позитивної тенденції) рівнем смертності дітей першого року життя — 12,8 % у 1990 р. і 7,0 % у 2019 р. (темپ зниження — 30,9 %), виявлена пряма залежність коефіцієнтів малюкової смертності (дітей першого року життя) від показників загальної народжуваності ( $r = 0,340$ ) та захворюваності дітей першого року життя ( $r = 0,888$ ) [1].

У цілому, незважаючи на позитивну динаміку всіх складових малюкової смертності, рівень її характеризує виражене відставання від показників у країнах з високим рівнем доходу громадян. За даними рейтингу країн світу станом на 2018 р., Україна посідає 61-ше

місце серед 193 країн світу й адміністративних територій без державного статусу [1].

Аналіз захворюваності серед дітей на ІПНМД вимагає врахування типу закладу чи відділення залежно від віку дитини, оскільки епідеміологічні фактори й механізми інфікування значною мірою відрізняються для дітей новонароджених (до 1 місяця життя), грудного віку (до 1 року життя) і дітей більш старшого віку.

На першому місці хвороби органів дихання — 47 %, на другому стани, які виникли в перинатальному періоді, — 18 %, на третьому хвороби крові та кровотворних органів — 8,0 %.

Педіатрична популяція, у якій ІПНМД вивчалися найбільш широко, — це пацієнти у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених. За даними зарубіжних авторів, продемонстровано високий рівень внутрішньолікарняних інфекцій (24,6 %) у регіональному відділенні інтенсивної терапії новонароджених для немов-

лят одного з найбільших медичних центрів США. Для порівняння: рівень нозокоміальної інфекції для всієї лікарні становив 7,3 %, у загальному педіатричному відділенні — 5,4 %, у яслах — 0,6 %.

ІПНМД, які раніше називали нозокоміальними інфекціями, внутрішньолікарняними чи шпитальними, за даними ВООЗ, виявляють у 15 % пацієнтів. У країнах з високим рівнем доходу громадян від 3,5 до 12,0 % госпіталізованих пацієнтів хворіють на ІПНМД, при цьому показник захворюваності на ІПНМД у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) становить близько 30,0 %. У країнах з низьким або середнім рівнем доходу, до яких належить Україна, частота ІПНМД становить від 5,7 до 19,1 %, а у ВІТ вона у 2–3 рази вища, ніж у країнах з високим рівнем доходу, тобто може сягати 88,9 % госпіталізованих пацієнтів [2–4].

Відповідно до даних наших попередніх досліджень [5, 6] та офіційної статистики, в Україні в середньому реєструється 7000 випадків ІПНМД

щороку, що становить менше ніж 1 % госпіталізованих пацієнтів, а за розрахунками Центру громадського здоров'я (ЦГЗ) України та ВООЗ, число зареєстрованих ІПНМД мало б становити не менше ніж 1 000 000 випадків щороку.

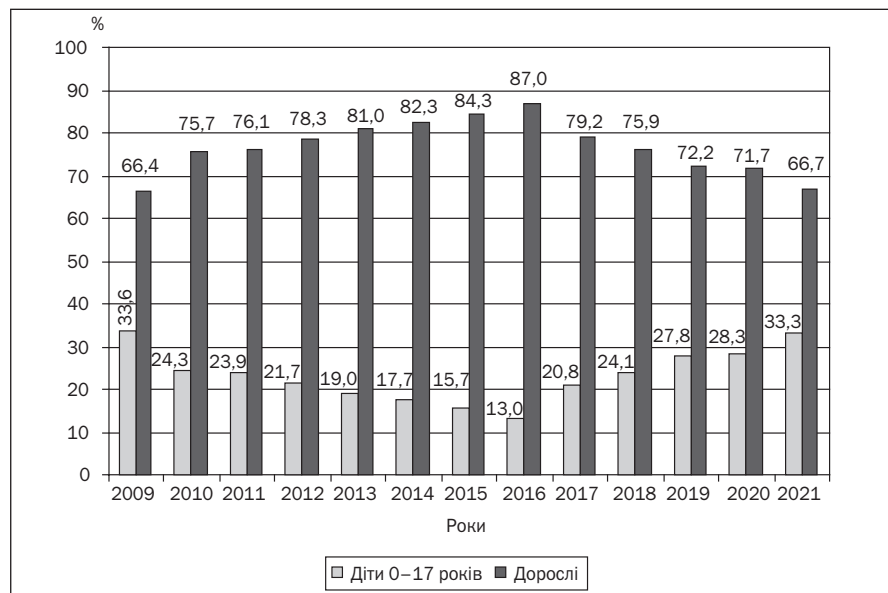
**Метою** наших досліджень був ретроспективний аналіз захворюваності серед дітей в Україні на ІПНМД протягом 2009–2021 рр.

## Матеріали та методи

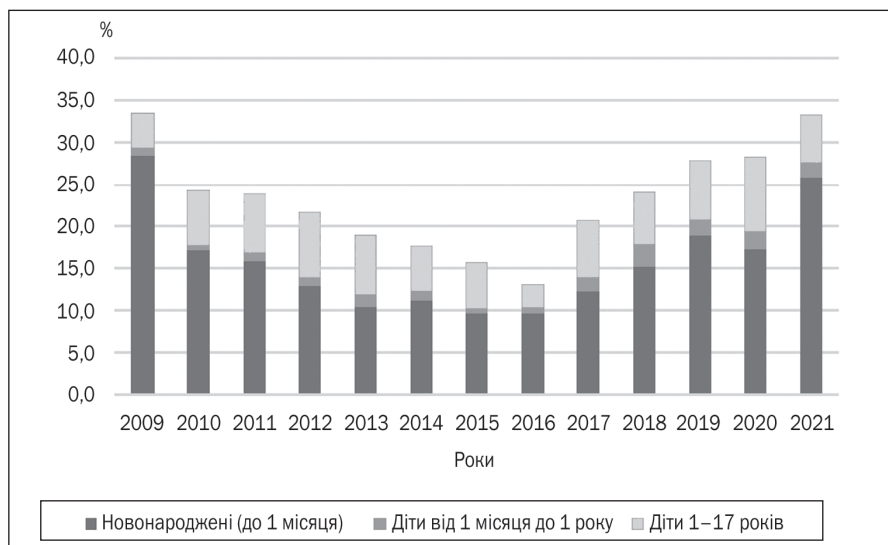
Статистичний аналіз поширеності зареєстрованих випадків ІПНМД в Україні у 2009–2021 рр. за даними ЦГЗ МОЗ України. Зокрема, зі «Звітів про окремі інфекції та паразитарні захворювання» обласних лабораторних центрів МОЗ України, а також сумарні статистичні дані по Україні за останні 13 років про внутрішньолікарняні інфекції, включно з розподілом за віком та нозологіями, надані Державною установою «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» для використання з науковою метою.

## Результати

Згідно з офіційним звітом МОЗ України, загальна кількість зареєстрованих випадків захворюваності на інфекції, які пов'язані з наданням медичної допомоги, за 2009–2021 рр. становить 56 905, з них серед дітей (0–17 років) було зареєстровано 12 555 випадків. За аналізований



**Рисунок 1. Розподіл ІПНМД серед дорослих та дітей за 2009–2021 рр.**



**Рисунок 2. Вікова структура зареєстрованих випадків ІПНМД в Україні за 2009–2021 рр. серед дітей**

період в середньому на дітей у віці 0–17 років припадає 22,06 % від загальної кількості випадків ІПНМД.

Найвищий рівень ІПНМД серед дітей (0–17 років) було зафіксовано у 2009 р. — 33,6 % проти 13,0 % у 2016 р., коли було зареєстровано найменшу кількість випадків. У 2021 р. цей показник знову зріс і досяг 33,3 %.

За віковим розподілом серед пацієнтів дитячої категорії з ІПНМД у середньому щороку на новонароджених дітей до 1 місяця життя припадало 65,8 %, від 1 місяця до 1 року — 5,9 %, від 1 року до 17 років — 28,3 %.

У 2009 р., коли зафіксовано найвищий рівень захворюваності на ІПНМД, кількість захворілих була очікувано більшою серед новонароджених, що становило 84,42 % від усіх дітей та 28,4 % від усіх зареєстрованих ІПНМД, включно з дорослими (рис. 2).

Значно меншою є кількість випадків ІПНМД за період 2009–2021 рр. серед дітей віком від 1 місяця до 1 року, що становить в середньому  $1,45 \pm 0,64$  %, а серед дітей віком від 1 до 17 років зареєстровано  $6,15 \pm 1,55$  % від загальної кількості випадків ІПНМД в Україні. Оскільки з 2009 до 2016 р. показники кількості захворювань на ІПНМД поступово знижувалися, відповідно зменшувалася в абсолютних цифрах і кількість зареєстрованих випадків серед дітей. Проте у відсотках закономірність розподілу дитячої захворюваності на шпитальну інфекцію за віком зберігалася. Спостерігалося у 2020 р. деяке зростання (у відсотках від загальної кількості випадків ІПНМД) серед вікової категорії 1–17 років з 4,3 до 8,7 % на тлі зниження відсотка захворювань новонароджених дітей до 8,7 %.

У середньому щороку в Україні реєстрували  $966 \pm 489$  випадків ІПНМД серед дітей різного віку. Географічний розподіл засвідчив, що найбільшу кількість захворювань на ІПНМД дітей було зареєстровано в Одеській області — 912 випадків (2012 р.) зі зниженням у 2016 р. — 254 випадки та подальшим зростанням у наступні роки. За 2010–2021 рр. в Одеській області в середньому зареєстровано  $596 \pm 232$  випадки ІПНМД у дітей за рік (рис. 3).

До 2014 р. суттєві цифри про нозокоміальну захворюваність дітей демонстрували також інші регіони, зокрема м. Київ — 197 випадків у 2010 р., Київська область — 216 випадків у 2012 р., Донецька область — 160 випадків у 2011 р., Харківська область — 154 випадки у 2010 р.

Лише про поодинокі випадки повідомляли відповідні медичні структури у Волинській, Закарпатській, Івано-Франківській, Тернопільській, Кіровоградській областях.

Починаючи з 2014 року майже вдвічі знизилися показники реєстрації випадків ІПНМД серед дітей. За 2010–2013 рр. в Україні у середньому реєстрували  $1574 \pm 229$  випадків ІПНМД серед дітей на рік, а за 2014–2021 рр. в середньому зареєстровано  $656 \pm 181$  випадок ІПНМД серед дітей на рік.

У Львівській області в структурі ІПНМД дитячого віку більшість пацієнтів були новонароджені, і це становило 88,9 % від усіх зареєстрованих ІПНМД у педіатричних закладах впродовж 2010–2021 рр. у Львівській області (рис. 4), найвищий показник було зафіксовано у 2010 р. — 35,7 % від усіх випадків за цей період серед випадків ІПНМД у новонароджених дітей. Якщо тоді (у 2010 р.) було зареєстровано 22 випадки ІПНМД серед дітей (0–17 років), то у період 2019–2021 рр. — жодного випадку.

Щодо нозологічної структури, то згідно з даними реєстрації випадків ІПНМД за 2010–2021 рр. найбільша кількість випадків припадала на «Інфекції, що ви-

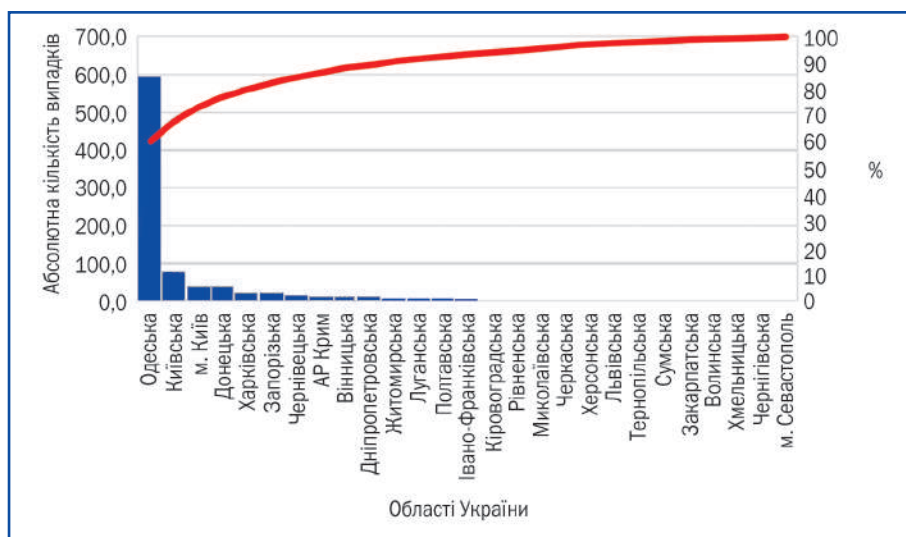


Рисунок 3. Розподіл середньої кількості зареєстрованих випадків ІПНМД у дітей в Україні за 2010–2021 рр.

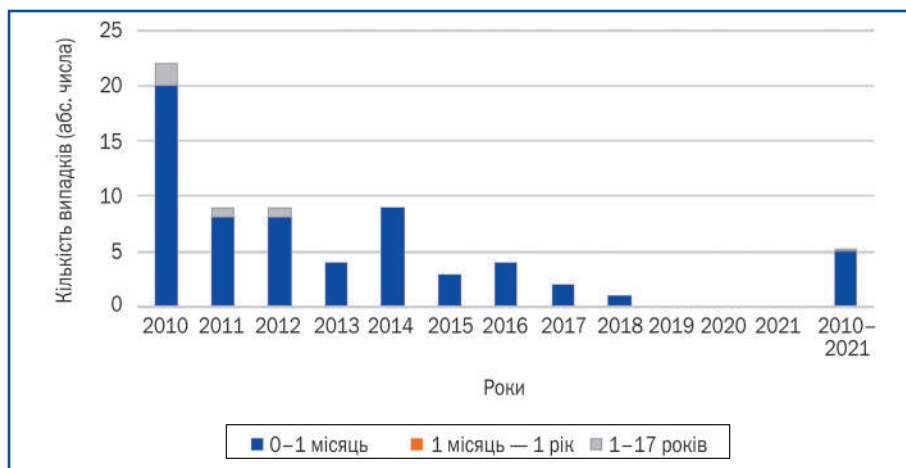


Рисунок 4. Вікова структура зареєстрованих випадків ІПНМД у Львівській області за 2010–2021 рр. серед дітей (абсолютні числа)

никають внаслідок хірургічних та терапевтичних втручань» — 25,2 %, серед них на дітей — в середньому 5,6 %. Друге місце посіли «Інфекції, що виникають внаслідок вагітності, пологів та післяпологового періоду» — 13,0 % від усіх зареєстрованих ІПНМД, вони були причиною розвитку інфекції у новонароджених дітей. Загалом «Інфекції окремих станів, що виникають в перинатальному періоді» в середньому становили 13,8 % у структурі ІПНМД за період 2010–2021 рр.

Серед дітей превальювали інфекції окремих станів, що виникають в перинатальному періоді. У середньому відсоток таких хвороб за 2010–2021 рр. становив  $49,5 \pm 7,5$  % (38,3 % у 2010 р. — найнижчий показник, 63 % у 2021 р.). Друге місце посідали інфекції шкіри та підшкірної клітковини, на які у різні роки припадало у межах 9,0 % (2011 р.) — 18,6 % (2015 р.).

## Обговорення

Слід зауважити, що не кожного року впродовж 2009–2021 рр. серед дітей реєстрували вірусний гепатит, як з парентеральним механізмом передачі, так і гепатит А. Зокрема, останніми роками майже не реєструється серед дітей хвороба Боткіна, гепатит С та повідомляється лише про поодинокі випадки гепатиту В. Проте зростає кількість зареєстрованих інфекцій респіраторного тракту: у 2011 р. — 2,9 %, у 2021 р. — 7,8 % на тлі середнього показника за досліджуваний період — 3,3 %. За даними Indah K. Murni [7], з 2612 пацієнтів, госпіталізованих у ВІТ педіатричного відділення у 2022 р., виявлено 3,6 % нозокоміальних пневмоній і 1 % пневмоній, пов'язаних зі штучною вентиляцією легень, що корелює з даними відносно розподілу ІПНМД серед дітей за нозологічним принципом в Україні.

Показники захворюваності на ІПНМД у ВІТ, надані К. Nagaraj, Dr. D. Sudhir [8], свідчать про зростання госпітальних інфекцій у ВІТ головним чином через збільшення кількості інвазивних процедур, які виконуються у таких відділеннях. Ускладнення виникають через використання постійних сечових катетерів, складних систем підтримки життєдіяльності, довенної рідинної терапії, серцево-судинних протезів, імплантованих ортопедичних протезів, імуносупресивної терапії та інших заходів.

Найчастіше осередком нозокоміальних інфекцій був кровотік — 62,1 %, частка пневмоній — 6,9 %, пневмоній, пов'язаних із вентиляцією легень, — 17,2 %, шкірної інфекції — 6,9 %, інфекції сечовивідних шляхів — 6,9 %, інфекції місця хірургічного втручання — 6,9 %.

## Висновки

Останніми роками в Україні спостерігався недооблік випадків ІПНМД як серед дорослих пацієнтів, так і серед дітей. Показники, надані установами окремих регіонів (Одеська та Київська області), дають змогу з певною мірою вірогідності отримати уявлення про структуру захворюваності на ІПНМД в цілому у країні.

За віковою структурою ІПНМД у дітей (0–17 років) за 2009–2021 рр. становили 22,06 % від загальної кількості ІПНМД. Найбільшу кількість випадків за вказаний період зафіксовано серед новонароджених дітей — 65,8 % від усіх дітей з ІПНМД. Отже, основні зусилля повинні бути спрямовані на зниження рівня ІПНМД серед малюків.

Впровадження перинатальних технологій як у лікуванні, так і в профілактиці патологічних станів у жінок та немовлят дасть змогу знизити рівень захворюваності

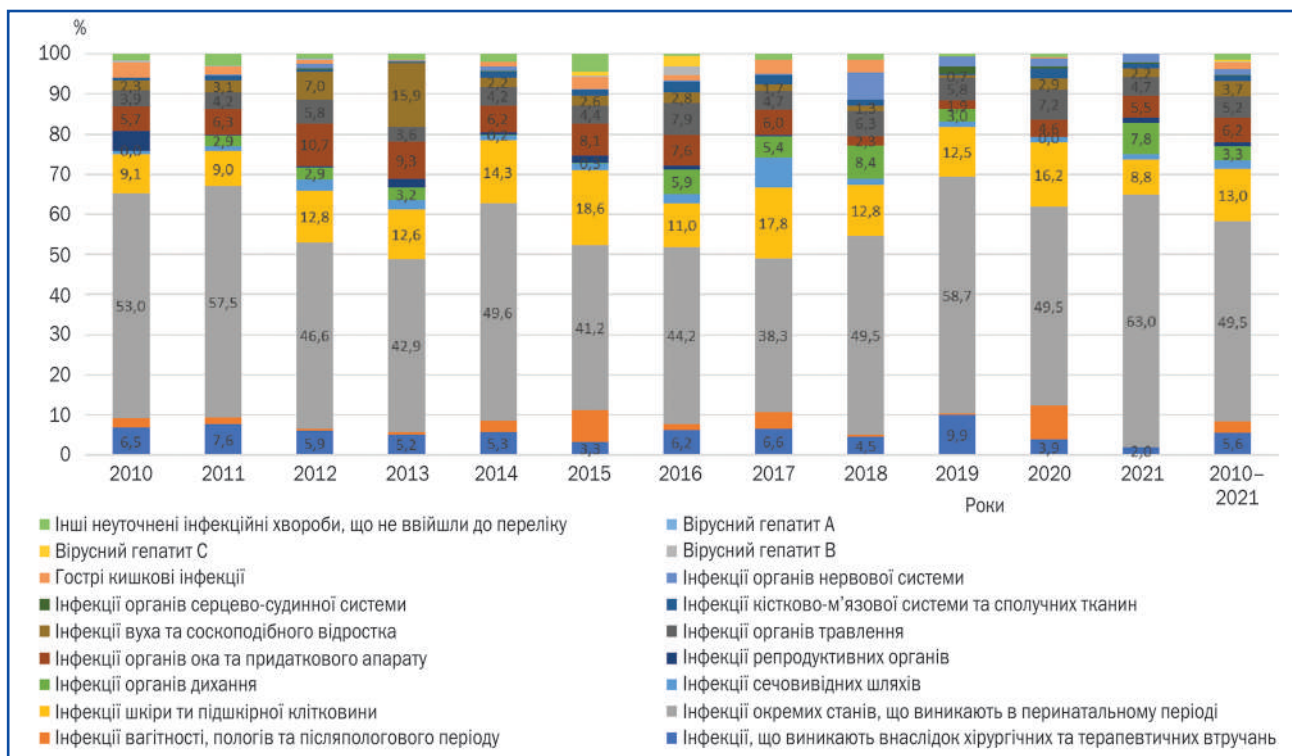


Рисунок 5. Нозологічна структура ІПНМД серед дітей віком 0–17 років у 2010–2021 рр.

на ІПНМД серед новонароджених дітей, цьому сприяє також розширення можливостей перинатальних закладів, чого вимагають сучасні клінічні протоколи.

Реалізація ініціативи МОЗ України щодо організації відділів інфекційного контролю, чого вимагає реформа медичної служби, дасть змогу оперативно одержувати необхідну інформацію як підґрунтя для зниження рівня захворюваності на ІПНМД у медичних закладах, зокрема відділеннях педіатричного профілю.

**Подяка.** Автори статті вдячні Збройним силам України за можливість займатися науковою діяльністю навіть під час війни.

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

**Інформація про фінансування.** Це дослідження було профінансоване Міністерством охорони здоров'я України [0123U100153] та Національним фондом досліджень України, за номером проекту: 2020.02/0035.

**Внесок авторів.** Корнійчук О.П. — написання тексту; Тимчук І.В. — аналіз отриманих даних; Павлій С.Й. — написання, обговорення даних; Конечний Ю.Т. — збирання й обробка матеріалів.

## Список літератури

1. Antipkin Y.G., Marushko R.V., Dudina E.A. Evolution of Infant Mortality in Ukraine. *Mod. Pediatr. Ukr.* 2021. 6–14. doi: 10.15574/SP.2021.113.6.

2. Cassini A., Plachouras D., Eckmanns T., Abu Sin M., Blank H.-P., Ducomble T., Haller S., Harder T., Klingeberg A., Sixtensson M. et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med.* 2016. 13. e1002150. doi: 10.1371/journal.pmed.1002150.

3. Vincent J.-L. Nosocomial Infections in Adult Intensive-Care Units. *Lancet.* 2003. 361. 2068–2077. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13644-6.

4. WHO Healthcare-Associated Infections. Fact Sheet. Available online: [https://www.who.int/gpsc/country\\_work/gpsc\\_ccisc\\_fact\\_sheet\\_en.pdf](https://www.who.int/gpsc/country_work/gpsc_ccisc_fact_sheet_en.pdf).

5. Konechnyi Y. et al. Epidemiological and Microbiological Aspects of Healthcare-Associated Infections in Ukraine during the 2009–2019 Period. *Przegl. Epidemiol.* 2021. 86–95. doi: 10.32394/pe.75.09.

6. Konechnyi Y., Skurativskiy Y., Tymchuk I., Pidhirnyi Y., Korniychuk O. Microbiological Profile of Nosocomial Infections. *Proc. Shevchenko Sci. Soc. Med. Sci.* 2019. 55. 56–64. doi: 10.25040/nsh2019.01.05.

7. Murni I.K., Duke T., Kinney S., Daley A.J., Wirawan M.T., Soenarto Y. Risk Factors for Healthcare-Associated Infection among Children in a Low-and Middle-Income Country. *BMC Infect. Dis.* 2022. 22. 406. doi: 10.1186/s12879-022-07387-2.

8. Nosocomial Infections in the Pediatric Intensive Care Unit in Children between 1 Month to 12 Years. 2022. 09. 2202–2208.

Отримано/Received 10.03.2023

Рецензовано/Revised 03.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.04.2023 ■

### Information about authors

Olena P. Korniychuk, MD, PhD, professor, head of the department of microbiology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: o\_korniychuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-4885-0525>

Iryna V. Tymchuk, MD, PhD, associate professor, department of microbiology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: ira.tymch@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9290-2954>

Svitlana Y. Pavliy, MD, PhD, associate professor, department of microbiology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: microvirus60@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-7394-1181>

Yulian T. Konechnyi, MD, PhD, assistant, department of microbiology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: yuliankonechnyi[at]gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4789-1675>

**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 was financed by the Ministry of Health of Ukraine [0123U100153] and the National Research Fund of Ukraine, under the project number: 2020.02/0035.

**Authors' contribution.** O.P. Korniychuk — text writing; I.V. Tymchuk — analysis of the obtained data; S.Y. Pavliy — text writing, discussion of data; Y.T. Konechnyi — collection and processing of materials.

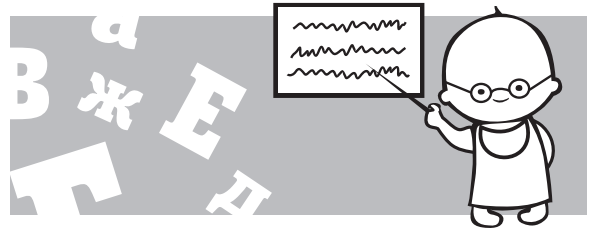
O.P. Korniychuk, I.V. Tymchuk, S.Y. Pavliy, Y.T. Konechnyi  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

## Healthcare-associated infections in children in Ukraine during 2009–2021

**Abstract. Background.** Healthcare-associated infections (HCAIs) now include the development of infectious processes in various organ systems of patients and at hospitals of different work directions. It is believed that HCAIs are infections that first occur 48 hours or later after hospitalization or 30 days after receiving medical care. The aim of our research was a retrospective analysis of the incidence of HCAIs among children in Ukraine during 2009–2021. **Materials and methods.** Statistical analysis of the prevalence of registered cases of HCAIs in Ukraine for 2009–2021, according to the Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine. **Results.** On average,  $966 \pm 489$  cases of HCAIs were registered annually in Ukraine among children of various ages. According to the age distribution, the number of annual cases of HCAIs among newborns of up to 1 month of age averaged 65.8 %, for those aged 1 month to 1 year — 5.9 %, from 1 to 17 years — 28.3 %. According to the nosological structure of HCAIs, infec-

tions of certain conditions occurring in the perinatal period prevailed among children. On average, the number of such diseases for 2010–2021 was  $49.5 \pm 7.5$  % (among children 0–17 years old) and 13.8 % of the total cases of HCAIs in Ukraine. **Conclusions.** In recent years, there has been an underestimation of HCAI cases in Ukraine among adult patients and children. Nevertheless, indicators provided by institutions of some regions (Odesa and Kyiv regions) make it possible, with a certain degree of probability, to get an idea of the structure of HCAI incidence in the country. According to the age structure, HCAIs in children (0–17 years) for 2009–2021 accounted for 22.06 % of the total number of HCAIs. Most cases during the specified period were recorded among newborns, 65.8 % of all children with HCAIs. Therefore, the primary efforts should be aimed at reducing HCAIs among newborns.

**Keywords:** healthcare-associated infections; nosocomial infections; children; perinatal period



## Алергічний риніт у дітей: що потрібно знати педіатру?

**Резюме.** У статті подані сучасні рекомендації щодо діагностики й лікування алергічного риніту в дітей, визначено місце антигістамінного препарату нового покоління левоцетиризину в терапії захворювання.

**Ключові слова:** алергічний риніт; діти; антигістамінні препарати; левоцетиризин; Цетрилев Нео

Алергічний риніт (АР) — найбільш поширене хронічне алергічне захворювання в дітей. Згідно з даними епідеміологічних досліджень Всесвітньої організації охорони здоров'я загалом у світі АР мають близько 1 млрд осіб. Поширеність АР у дитячій популяції становить 40 %, у дорослих — 10–30 %. Ці статистичні дані демонструють, що в значній частці педіатричних пацієнтів симптоми АР проявлятимуться протягом усього подальшого життя.

Алергічний риніт не загрожує життю пацієнта, проте ті негативні наслідки, що виникають на фоні АР, створюють передумови для розвитку і прогресування більш серйозних захворювань, зокрема бронхіальної астми (БА). Актуальною проблемою педіатрії є діагностика АР, адже помилкова інтерпретація діагнозу і призначення некоректного лікування може призвести до виникнення супутніх захворювань.

17 травня 2023 року за підтримки ГО «Українська асоціація медичної освіти», Видавничого дому «Заславський», журналу «Здоров'я дитини», газети «Новини медицини та фармації», медичного порталу <http://www.mif-ua.com> відбувся медичний форум «UkrainePediatricGlobal-2023. Session 4». У рамках цього заходу розглядалися найважливіші питання: клінічні особливості та підходи до діагностики та лікування хвороби Крона, цукрового діабету, метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки в дітей з ожирінням, алергічного риніту та інші.

З доповіддю «Алергічний риніт у дітей: що потрібно знати педіатру?» виступила доктор медичних наук, г.н.с. відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» Тетяна Рудольфівна Уманець.

Алергічний риніт у дітей є найпоширенішою патологією серед усіх алергічних захворювань. Від сезонного АР страждають 20–40 %, від цілорічного — 1–13 % дітей у всьому світі. Поширеність цього захворювання переважає в дітей шкільного і підліткового віку, тоді як у віці до 2 років АР зустрічається вкрай рідко. Оскільки батьки нерідко вважають, що риніт інфекційний, АР довгий час залишається недіагностованим і нелікованим. І лише коли симптоми набувають персистуючого характеру і важкого перебігу, батьки звертаються до лікарів.

Хоча АР не є тяжким захворюванням, він підвищує ризик розвитку середнього отиту з перфорацією, рецидивуючого і/або хронічного синуситу і бронхіальної астми. У дітей із симптомами АР спостерігається порушення якості повсякденного життя та сну — проблеми із засинанням, епізоди пробудження вночі, відчуття недосипання і втоми після відпочинку. АР погіршує соціальне життя хворих, знижує їх працездатність і негативно впливає на навчання дітей у школі.

В Україні за останні 24 роки спостерігається зростання на 288,3 % поширеності та на 280,3 % — рівня захворюваності на АР з переважанням виявлення цієї патології в дітей шкільного віку з великих промислових та агропромислових областей країни зі значними обсягами викидів забруднюючих речовин в атмосферне повітря. У цілому зростання поширеності АР у дітей України за останні 24 роки перевищило у 8 разів темпи росту показника загальної поширеності захворювань дитячого населення України.

Риніт — це запальне захворювання слизової оболонки носа, що характеризується наявністю не менше ніж 2 назальних симптомів (ринорея, закладеність носа, чхання і свербіж). Усі риніти класифікуються на алергічні, інфекційні та неалергічні, неінфекційні.



АР — IgE-опосередковане запальне захворювання слизової оболонки носа, що виникає під впливом алергенів. У сенсibilізованого пацієнта під дією алергенів у ранню фазу відбувається дегрануляція тучних клітин і базофілів з викидом медіаторів запалення негайної фази, що клінічно супроводжується ринореєю, нападами чхання і появою свербіжів в носі. У пізню фазу, коли слизова оболонка носа інфільтрується ефекторними клітинами і відбувається викид медіаторів запалення пізньої фази, посилюється ринорея і виникає назальна обструкція.

Згідно із сучасною класифікацією, за варіантом перебігу виділяють:

- інтермітуючий АР, при якому симптоми спостерігаються епізодично, менше від 4 днів на тиждень або менше від 4 послідовних тижнів;

- персистуючий АР — симптоми спостерігаються понад 4 дні на тиждень або понад 4 послідовних тижнів.

За тяжкістю перебігу АР класифікують таким чином:

- легкий, при якому в пацієнтів реєструється нормальний сон, відсутність труднощів при повсякденній активності та заняттях спортом, нормальний стан на роботі та в школі, немає нестерпних симптомів;

- середньотяжкий/тяжкий — наявність порушення сну, труднощі під час повсякденної активності, занять спортом, проблеми в робочий час або в школі, наявність болісних симптомів.

Крім того, згідно з етіологічними чинниками виділяють цілорічний АР (експозиція кліщів домашнього пилу, грибкових алергенів, алергенів домашніх тварин (при мешканні в домашніх умовах)) і сезонний АР як прояв полінозу. Перший пік захворюваності на сезонний поліноз — весняний, він викликається пилом дерев, другий — весняно-літній, обумовлений пилом злакових трав, з максимальною вираженістю у травні — червні, третій — пилом бур'янів, з найбільшою вираженістю в серпні — вересні.

АР дуже часто має коморбідність з іншими алергічними захворюваннями, найчастіше — з бронхіальною астмою. Симптоми риніту мають 98,9 % пацієнтів з алергічною БА і 78,4 % — з неалергічною. Крім того, наявність супутнього АР у дітей суттєво впливає на тяжкість перебігу БА, рівень її контролю і значно погіршує якість життя хворих дітей.

Доведено, що АР є предиктором формування БА, а його некоректне лікування збільшує ризик її загострення в 3 рази. У хворих з АР часто реєструється гіперреактивність дихальних шляхів. Також він може супроводжуватися бронхіальним запаленням без симптомів або назальним запаленням без симптомів АР у пацієнтів з БА.

Якщо АР своєчасно не лікується, можливе виникнення таких ускладнень, як гіпертрофія мигдаликів, частіше глоткового мигдалика, обструктивне апное сну, хронічний інфекційний риносинусит, поліпи носа і назальних пазух у дітей старшого віку.

Основними симптомами АР є назальні: виділення з носа, чхання, свербіж у носі й закладеність носа. Однак до 90 % пацієнтів з АР страждають від очних симптомів: сльозотеча з очей — 88 %, свербіж в очах — 88 %, їх почервоніння — 78 %, болісність — 75 %, набряк у ділянці очей — 72 %, печіння в очах — 65 %.

Діагноз АР складається з даних характерного анамнезу (атопія в батьків) і проявів захворювання — повторюваність симптомів у певний період часу, що збігається з періодом полінації протягом не менше ніж 2 сезонів; обтяжена спадковість з атопії; позитивний ефект антигістамінних препаратів, кромонів і/або топічних глюкокортикостероїдів.

Лабораторними й інструментальними діагностичними ознаками АР є визначення алергенспецифічних IgE (prick-test, *in vitro*) і провокаційний тест із підозрюваним алергеном. До додаткових методів, які допомагають діагностувати АР, відносять метод дослідження мазків-відбитків зі слизової оболонки порожнини носа з еозинофільним характером цитограми (понад 10 % еозинофілів); проведення передньої риноскопії з виявленням характерних змін: набряк слизової оболонки порожнини носа різного ступеня вираженості, колір слизової оболонки — блідий, іноді із синюшним відтінком; водянисті або пінисті виділення. Іноді визначаються поліпозні розростання. Також можливе проведення назальної інспіраторної пікфлуометрії, риноманометрії; оцінка за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ); визначення назального оксиду азоту; використання базофил-активаційного тесту.

Основними принципами лікування АР є навчання пацієнтів, уникання контакту з причинним алергеном, фармакотерапія та алергенспецифічна терапія.

Як фармакотерапію пацієнтам покровоково призначають:

- T1 — неседативні H<sub>1</sub>-антигістамінні (пероральні, інтраназальні й очні) препарати, антагоністи лейкотрієнових рецепторів або кромони (інтраназальні й очні);

- T2 — інтраназальні кортикостероїди;

- T3 — інтраназальні кортикостероїди (ІНКС) + інтраназальний азеластин (з 12 років);

- T4 — пероральні кортикостероїди коротким курсом і як доповнення до лікування (у дитячій практиці не призначається);

- T5 — розглянути направлення до фахівців, імуно-терапія алергенами.

Експертна група ARIA для вибору фармакотерапії пацієнтам з АР і посилення або зменшення обсягу лікування залежно від контролю розробила алгоритм лікування на основі візуальної аналогової шкали. Спочатку за ВАШ оцінюється тяжкість симптомів — ВАШ < 5 см або ВАШ ≥ 5 см. ВАШ < 5 см дорівнює легкому перебігу захворювання, і тоді використовуються препарати 1-ї лінії — антигістамінні засоби або інтраназальні кортикостероїди або ІНКС + азеластин. Коли ВАШ ≥ 5 см — це середньотяжкий перебіг АР. При інтермітуючому АР призначається будь-яке лікування,

при персистоючому — ІНКС або ІНКС + азеластин. Далі оцінюється відповідь на лікування кожні 3 дні. Якщо ВАШ < 5 см і є наявні симптоми, слід продовжувати лікування, якщо симптомів немає — розглянути доцільність кроку вниз у терапії. При ВАШ  $\geq$  5 см — крок вгору і повторна оцінка ВАШ щодня до 7-го дня. Коли зберігається ВАШ  $\geq$  5 см, необхідно розглянути призначення специфічної імунотерапії.

Для дітей використовується ступінчастий підхід до терапії, запропонований Європейським форумом з лікування АР. За наявності двох і більше назальних симптомів рекомендується призначення препаратів 1-ї лінії — неседативних антигістамінних препаратів (пероральні, назальні). Препаратами 2-ї лінії є назальні кортикостероїди. При неефективності препаратів 1-ї і 2-ї лінії слід розглянути назальні кортикостероїди + назальні антигістамінні препарати в дітей > 6 років, і/або додаткова терапія, і/або алергенспецифічна терапія.

Міжнародним консенсусом щодо лікування АР (2023) як терапія 1-ї лінії рекомендується призначення антигістамінних препаратів, які здатні зменшувати симптоми АР. При цьому пояснюється необхідність використання нової генерації антигістамінних препаратів для лікування АР, тоді як антигістамінні препарати I покоління не рекомендуються. Це обумовлено великою кількістю їх побічних ефектів, таких як холінолітичний (сухість слизових рота, носа, горла, бронхів; затримка сечовипускання; погіршення зору; підвищення внутрішньоочного тиску); тахіфілаксія — зниження ефективності при тривалому застосуванні; хініноподібна дія (тахікардія, аритмія, артеріальна гіпертензія); розлади шлунково-кишкового тракту (біль у животі, нудота, блювання, діарея, втрата або підвищення апетиту, неприємні відчуття в епігастрії); проникнення через гематоенцефалічний бар'єр і вплив на центральну нервову систему (підвищення седативного ефекту, зниження когнітивних і психомоторних функцій, головний біль, слабкість, тремор, судоми, міалгії, парестезії, порушення координації рухів).

Тому для лікування АР призначаються неседативні антигістамінні препарати II і нового покоління, до яких належить левоцетиризин — лівообертальний активний ізомер цетиризину. Афінність (спорідненість) до  $H_1$ -гістамінових рецепторів у левоцетиризину у 2 рази вища, ніж у цетиризину, і в 30 разів вища, ніж у декстроцетиризину. Крім того, левоцетиризин має у 600 разів більш високу селективність (вибірковість) до

$H_1$ -гістамінових рецепторів,  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецепторів тощо.

Також доведено, що серед усіх антигістамінних препаратів III покоління найкраще блокування рецепторів забезпечує левоцетиризин, який займає 57 % рецепторів, тоді як дезлоратадин — 43 %, фексофенадин — 24 %.

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні ЕРААС (Early Prevention of Asthma in Atopic Children) взяли участь 2500 дітей із 74 країн світу, 500 із них — з atopічним дерматитом, сенсibilізованих до пилоквих алергенів і кліщів домашнього пилу, віком 1–2 роки. Тривалість застосування становила 18 місяців. У дослідженні не було виявлено статистично вірогідної різниці в частоті побічних ефектів між контрольною та основною групою. Тому вважається, що левоцетиризин — це педіатрична молекула, яка може тривало застосовуватись у дітей.

Одним із препаратів, який містить левоцетиризин, є Цетрилев Нео (Euro Lifecare), який відповідає всім вимогам до «ідеального» антигістамінного препарату. Згідно з рекомендаціями ВООЗ «ідеальний» антигістамінний засіб повинен селективно блокувати  $H_1$ -рецептори, мати додаткову протиалергічну активність, відсутність взаємодії з іншими лікарськими речовинами й продуктами харчування, а також відсутність взаємодії із цитохромом P450, відсутність седативного ефекту і токсичних реакцій, можливість призначення препарату за наявності супутніх захворювань, швидкість розвитку клінічного ефекту й тривалу дію (протягом 24 годин), низьку ймовірність розвитку толерантності до препарату (тахіфілаксія).

Левоцетиризин швидко всмоктується в кишечнику, досягаючи максимальної концентрації в плазмі крові через 0,5–1 годину після прийому. Біодоступність препарату близька до 100 %. Бувши кінцевим метаболітом, левоцетиризин не проходить печінковий метаболізм, щоб стати активним, не взаємодіє з цитохромом P450, тому може призначатися пацієнтам з патологією печінки. Він не має кардіотоксичного ефекту, не призводить до конкурентної лікарської взаємодії, тому може застосовуватися з антибіотиками, протигрибковими та іншими препаратами.

Отже, Цетрилев Нео (левоцетиризин) — це «ідеальний» антигістамінний препарат, який має високу ефективність і безпечний для застосування в педіатричній практиці.

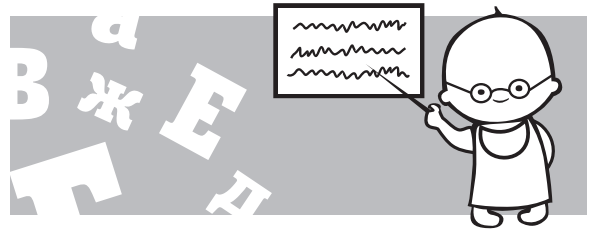
Підготувала Тетяна Чистик ■

T. Chistyuk

### Allergic rhinitis in children: what does a pediatrician need to know?

**Abstract.** The article presents modern recommendations for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis in children, and defines the place of the new generation antihistamine levocetirizine in the treatment of this disease.

**Keywords:** allergic rhinitis; children; antihistamines; levocetirizine; Cetrilev Neo



## Присутність батьків у педіатричному відділенні інтенсивної терапії

**Резюме. Актуальність.** Присутність батьків біля ліжка тяжкохворих дітей у педіатричному відділенні інтенсивної терапії (ПВІТ) сьогодні є необхідною умовою, що орієнтована на сім'ю. В опублікованих джерелах наведено достатньо доказів, які показують особливий емоційний стан батьків, їх складні взаємодії з медичним персоналом ПВІТ, а також ставлення лікарів та медсестер до присутності батьків у відділенні, особливо під час проведення маніпуляцій пацієнтам. В Україні лише в окремих медичних педіатричних центрах дозволяли батькам відвідувати своїх дітей у ПВІТ, але постійне перебування біля ліжка хворого не дозволялося. У 2016 році у Наказі Міністерства охорони здоров'я України № 592 «Про затвердження Порядку допуску відвідувачів до пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні у відділенні інтенсивної терапії» було визначено порядок та правила допуску відвідувачів до пацієнта, який перебував у ВРІТ. Однак цей Порядок встановлював лише правила допуску відвідувачів до дорослих пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії. **Мета роботи:** розглянути різні стратегічні напрями забезпечення доступу батьків до їхніх хворих дітей у ПВІТ і намагатися адаптувати деякі питання до поточного стану нашої педіатричної інтенсивної терапії. **Результати.** У статті обговорені такі питання, як етичний та практичний стан щодо відвідування та присутності батьків біля ліжка тяжкохворої дитини у ПВІТ. Розглянуті поняття «відвідування» та «присутність» та визначені умови, коли батьки можуть тільки відвідувати, а коли і довго перебувати біля ліжка хворої дитини; можливість їх присутності під час проведення маніпуляцій та процедур; роль лікарів та медичних сестер у спілкуванні з батьками у відділенні інтенсивної терапії та вплив на їх емоційний стан. **Висновки.** Приймаючи за реальну необхідність присутності та відвідування батьками їхніх дітей у відділенні інтенсивної терапії, ми повинні бути обережними та розважливими у прийнятті цього рішення. Можна стикнутися з масою проблем і незручностей, але необхідно прагнути до зміни усталених принципів, оскільки присутність членів сім'ї, їх участь у наданні допомоги дітям дозволить поліпшити психологічний клімат у відділенні інтенсивної терапії та підвищити гуманність роботи його медичного персоналу.

**Ключові слова:** присутність; батьки; тяжкохворі діти; педіатричне відділення інтенсивної терапії

### Вступ

Ще 15 років тому питання про присутність батьків у педіатричних відділеннях інтенсивної терапії (ПВІТ) навіть не обговорювалося. Історично склалося так, що відділення дитячої реанімації було закритим для відвідування, і це пояснювалося особливим його режимом та вимогами щодо обмеження присутності сторонніх. У той час, коли в Америці та Європі тільки скорочували час відвідування родичами вкрай хворої дитини

[1], в Україні стійко стояли на варті, не пропускаючи батьків у відділення інтенсивної терапії. Лікарі чинили опір присутності членів сім'ї біля ліжка хворої дитини через занепокоєння щодо наступних скарг, можливого впливу на технічну якість процедур, порушення стерильності, судово-медичних наслідків [2]. Хоча розуміли, що для дітей у критичному стані, які надійшли у ПВІТ, присутність батьків біля ліжка хворого є джерелом комфорту [3] та, до того ж, що це визнане право

матері чи батька — знаходиться поруч зі своєю тяжкохворою дитиною [4].

У літературі широко обговорюється питання, що стосується фізичної присутності батьків із дітьми (від народження до 18 років) у відділеннях інтенсивної терапії. Так, Lauren Miller et al. у своєму огляді, що стосується цієї теми з 1960 по 2020 рік, виявили 204 публікації, з яких 114 присвячені кількісній або якісній стороні присутності родини (ПР), у 152 джерелах розглядалися бар'єри та фактори реалізації, а в 134 джерелах — вплив ПР [5].

В Україні лише в окремих медичних педіатричних центрах дозволяли батькам відвідувати своїх дітей у ПВІТ, але постійне перебування біля ліжка хворого не дозволялося. Та й не було законодавчої бази, яка б дозволяла присутність родичів та участь їх у догляді за своєю дитиною. І лише у 2016 році в Наказі Міністерства охорони здоров'я України № 592 «Про затвердження Порядку допуску відвідувачів до пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні у відділенні інтенсивної терапії» було визначено порядок та правила допуску відвідувачів до пацієнта, який перебував у ВРІТ [6]. Однак цей Порядок встановлював лише правила допуску відвідувачів до дорослих пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії. Про постійну присутність батьків біля ліжка тяжкохворої дитини в цьому наказі взагалі не йдеться. Особливо про їх знаходження там під час проведення будь-яких процедур або маніпуляцій.

Присутність матері біля новонародженої дитини, її участь у виходженні, особливо недоношеної дитини, є звичайною практикою у відділеннях неонатальної інтенсивної терапії та реанімації. У педіатричних ВІТ ще зберігається деяке диференційоване ставлення [7].

Сьогодні у сфері охорони здоров'я, що розвивається, підхід, більш орієнтований на сім'ю, дозволив переглянути деякі позиції і проблеми в педіатричній інтенсивній терапії, що дозволило захопити присутність батьків і участь їх у догляді за дитиною [8, 9]. Впровадження сучасних методів інтенсивного лікування, підвищення якості та стерильності інвазивних процедур створили певні умови, що дозволили зняти обмеження щодо відвідування та знаходження батьків біля ліжка дитини у ПВІТ та побоювання персоналу щодо їх впливу на якість лікування пацієнтів. Це змінило і ставлення до присутності сім'ї під час проведення дитині деяких процедур, коли цього бажають батьки, за умов відповідності санітарно-гігієнічним вимогам догляду пацієнта.

Насер Кобуа Bulut та Kiyem Yesilcicek Calik провели анкетування 95 лікарів та медичних сестер педіатричного ВІТ і показали, що медичні працівники в основному не підтримують ідею присутності сім'ї, оскільки вважають, що інвазивні процедури тоді стають більш складними [10].

Однак ми продовжуємо стверджувати, що тільки високий рівень надання медичної допомоги дітям у відділенні інтенсивної терапії та добре його оснащення є одними з основних вимог, що дозволяють знаходження

сім'ї без збільшення ризику судових розглядів або стресу для медичного персоналу. Таким чином, усунення навіть мінімальних обмежень на відвідування підвищує задоволеність батьків [11]. Тим не менш, незважаючи на зростаючу лібералізацію в цьому питанні, 90 % педіатричних відділень інтенсивної терапії США, як і раніше, повідомляли про деякі обмеження на відвідування, хоча і з частими неофіційними винятками [12].

## Обговорення етичних та практичних питань

Дозвіл відвідування батьками їхніх дітей без обмежень повинен розглядатися як один із головних моментів гуманізації охорони здоров'я [13]. Цей факт є безперечним і звичайно визначається лікувально-технічним оснащенням відділення інтенсивної терапії, що поліпшило ведення пацієнтів у критичному стані в кількісному виразі, але також збільшило людське та емоційне навантаження сімей [14]. Однак це потрібно обговорювати та порівнювати з територіальними можливостями відділень, з рівнем надання інтенсивної допомоги, професіоналізмом лікарського персоналу. У цій статті ми хочемо розглянути різні стратегічні напрями забезпечення доступу батьків до їхніх хворих дітей у ПВІТ і намагатися адаптувати деякі питання до поточного стану нашої педіатричної інтенсивної терапії.

## Відвідування чи присутність

Як уже йшлося вище, Наказ МОЗ України № 592 «Про затвердження Порядку допуску відвідувачів до пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні в відділенні інтенсивної терапії» визначив лише порядок та правила допуску відвідувачів до пацієнта, який перебуває у ВРІТ, але не стосується питання їх постійної присутності. Звичайно цей наказ не стосується педіатричних та неонатальних відділень інтенсивної терапії, але вже назріла необхідність визначити правила та умови знаходження батьків у ПВІТ.

Необхідно окремо розглянути ці два поняття та визначити умови, коли батьки можуть тільки відвідувати, а коли і довго перебувати біля ліжка хворої дитини. Отже, згідно з наказом МОЗ України № 592 ми повинні «забезпечити пацієнтам, які перебувають на лікуванні у ВІТ, право відвідувачам на допуск до них 24 години на добу у будь-який день тижня згідно з правилами, визначеними цим наказом» [6]. Чи це означає, що батьки можуть відвідувати у будь-який час свою дитину або цілодобово перебувати поряд з нею? Якщо мається на увазі тільки відвідування, то правильно було б визначити години, коли медичний персонал може спілкуватися з батьками та родичами. Однією з умов організації вільного доступу до тяжкохворої дитини у ПВІТ є їх інформованість про правила та санітарні вимоги відділення.

До того ж члени сім'ї повинні враховувати і розклад роботи ПВІТ [15], а це ранкові обходи, проведення діагностичних процедур, обстежень тощо. Хоча і не виключається присутність або навіть участь у них батьків, яких насамперед цікавитиме динаміка захворювання дитини. Обговорення тяжкості станів, ефективності

лікування бажано проводити не в їх присутності. Однак можливо задовольнити їхню цікавість, використовуючи доступне пояснення з урахуванням їх сімейних особливостей [16].

### Присутність батьків під час проведення маніпуляцій та процедур

Ж.К. Kuzin із співавт. зазначали, що лікарі педіатричних відділень інтенсивної терапії зазвичай допускають присутність сім'ї під час проведення дитині процедур та маніпуляцій [17], визнаючи зниження занепокоєння батьків та дітей [18].

Ми також не виключаємо можливість присутності родичів при проведенні лікувально-діагностичних маніпуляцій пацієнтам, за умови їх виконання біля ліжка хворого. Однак той психологічний стрес, якого зазнають батьки, перебуваючи біля дитини, особливо якщо проводиться штучна вентиляція легенів (ШВЛ), не завжди дозволяє їм емоційно спокійно спостерігати за цим. Ми виключаємо присутність членів сім'ї при таких маніпуляціях, як встановлення центральних та артеріальних катетерів, ендотрахеальних трубок, плевральних дренажів, серцево-легенева реанімація, пункція спинномозкового каналу [19]. Проведення пункцій периферичних вен, санацій верхніх дихальних шляхів, годування через зонд та інше — це неповний перелік тих маніпуляцій та процедур, які можуть виконуватися у присутності батьків. Не можна виключати і проведення пролонгованої ШВЛ, перитонеального діалізу, гемоультрадіалізації, при яких батьки можуть знаходитися поруч. При цьому ми не повинні розглядати їх присутність як контроль за нашими діями та джерело додаткових скарг. При хорошій організації роботи ПВІТ це повністю виключається. Важливо, щоб мати, бабуся, інші члени сім'ї знали та розуміли, яка маніпуляція виконується їхній дитині та навіщо.

### Умови відвідування або присутності батьків біля ліжка дитини

Повертаючись до наказу МОЗ України № 592, зауважимо, що батьки пацієнтів будуть допущені до дитини протягом всієї доби. Це означає, що мати, батько або вони обоє можуть залишатися біля ліжка хворого як у денний, так і у нічний час. Невідповідність наявним рекомендаціям та існуючим умовам постійного знаходження родини в ПВІТ і є причиною того, що більшість відділень інтенсивної терапії продовжують дотримуватися помірно обмежувальної політики щодо відвідування сім'ї.

При розгляді наших педіатричних ВІТ стає зрозумілою невідповідність, яка існує між рекомендованою політикою щодо відвідування та реальною практикою. І це є однією з ймовірних причин негативного ставлення лікарів, медсестер ПВІТ до «відкритого» відділення або менш обмежувального відвідування в них хворих. Тому до 24-годинного перебування батьків біля ліжка хворої дитини слід підходити, у першу чергу виходячи з умов можливості їх стаціонарного перебування. Якщо інформація про стан дитини повністю їх задовольняє, а умови у відділенні не дозволяють постійної присут-

ності, то можна рекомендувати батькам обмежитися лише відвідуванням і не створювати незручностей як собі, так і медичному персоналу. Але ми не можемо перешкоджати їх бажанню знаходитися тривалий час у ліжка їхньої хворої дитини.

Бу Mini Jacob et al. у своїй статті, присвяченій безперервному відвідуванню хворих у ПВІТ, акцентували увагу на тому, що якщо всі члени сім'ї мають можливість відвідувати хворого у відділенні інтенсивної терапії у вечірній час або пізніше, то це дозволяється тільки після надання посвідчення особи [20]. Це лише рекомендації авторів, але необхідно брати їх до уваги, особливо якщо в лікарні відсутні охоронні заходи.

Повертаючись до питання про допуск батьків до дитини у ПВІТ, слід сказати, що це має ґрунтуватися на гнучкій політиці відвідувань. Важливо, щоб медичний персонал кожного відділення інтенсивної терапії визначав порядок присутності та час, коли батьки будуть знаходитися біля ліжка хворої дитини. І якщо педіатричне ВІТ не має умов для цілодобового їх перебування, то це не є підставою для повної заборони допущення батьків до їхніх дітей. Необхідно обрати найоптимальніший варіант вирішення цієї проблеми, який задовольнив би медичних співробітників, родичів і не порушив режиму роботи відділення.

З іншого боку, занадто ліберальне ставлення до цілодобового знаходження батьків біля ліжка хворої дитини, особливо там, де немає можливості забезпечити їх відпочинок, призводить до серйозних для них незручностей і заважає роботі персоналу. Важливо, щоб перед дозволом відвідувати або перебувати біля ліжка хворої дитини у ВІТ батьки ознайомилися з правилами та порядком їх знаходження, санітарно-гігієнічними вимогами щодо їх перебування у відділенні. Коли батьки хочуть тільки відвідувати свою дитину, бажано встановити часові інтервали, що будуть зручні лікарям та медичним сестрам. Таким чином, відвідування ПВІТ має бути гнучким і давати батькам більше часу для спілкування з госпіталізованими дітьми.

### Емоційний стан батьків, діти яких перебувають у ВРІТ

Сьогодні дослідження стресу батьків, діти яких перебувають у відділенні інтенсивної терапії, переважно зосереджені на виявленні його джерел. Найбільш частими стресорами, про які повідомлялося в дослідженнях, були: пригнічуване фізичне середовище [21–23], невпевненість у виживанні дитини та наслідках хвороби [24–26], стосунки та спілкування з персоналом [21, 27, 28] і почуття безпорадності [24, 26]. Водночас життя батьків залишається за межами відділення інтенсивної терапії, включно з їх звичайним розпорядком дня, сімейним та особистим повсякденним життям, сімейними ролями та обов'язками. Вивчаючи вплив стресу на життя батьків поза відділенням інтенсивної терапії, Zainab Alzawad et al. показали, що їхнє життя кинуте напризволяще. Батьки були розбиті тим, що розривалися між лікарнею, будинком та роботою. Незважаючи на те, що батьки фізично та емоційно були присутніми зі своєю хворою дитиною у відділенні інтенсивної

терапії, вони відчували себе виснаженими і не знали, як допомогти хворій дитині, особливо коли вони одночасно знаходилися фізично дистанційовано від інших дітей удома. Це напруження життя у двох світах викликало почуття неадекватності та нездатності виконувати свої батьківські ролі [29].

Психологічні наслідки у батьків тяжкохворих госпіталізованих дітей вивчали також і Robyn Stremler et al. [30]. У дослідженні використовувався описовий перехресний дизайн для вивчення психологічного статусу 118 батьків 91 дитини (74 матері та 44 батька), які надійшли у відділення інтенсивної терапії, з використанням показників тривоги, депресії та конфлікту при прийнятті рішень. Результати дослідження показали, що 24 % батьків досягли показників, притаманних вираженій тривожності. Частка батьків із симптомами, що вказують на велику депресію та значний конфлікт при прийнятті рішень, становила 51 та 26 % відповідно [30]. До того ж батьки дітей у критичному стані, які перебувають у педіатричному відділенні інтенсивної терапії, відчують тривогу, що посилюється та може призвести до довгострокових наслідків у вигляді пост-травматичного стресового розладу [31]. Однак тривога батьків у ПВІТ не корелювала з тяжкістю захворювання їхньої дитини, прогнозом, що передуватиме госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, або психосоціальним тлом. Якщо говорити про медичний персонал ПВІТ, то S. Aljabari et al. показали, що у половині випадків лікарі та медсестри не змогли точно оцінити рівень емоційного стану батьків. Лікарі та медсестри частіше недооцінювали ступінь їхнього неспокою, ніж його переоцінювали. При цьому всі медичні працівники ПВІТ применшували ступінь тривожності в підгрупі батьків, у яких у 80 % випадків вона була дуже високою [31].

Таким чином, медичним працівникам ПВІТ, у якому знаходиться тяжкохвора дитина, необхідно враховувати цю особливість батьків, які мають дуже високий показник тривожності і є найбільш вразливими та схильними до ризику довгострокових наслідків стресу.

## Спілкування лікарів та медичних сестер з батьками у відділенні інтенсивної терапії

Цей розділ хотілося розпочати з висновку, якого дійшли Vivian Frank Saria et al. у своєму дослідженні та показали значення для батьків догляду за їхніми дітьми в умовах лікарні. Медсестри, які безпосередньо беруть участь у лікуванні таких пацієнтів, повинні розуміти потреби матері чи батька й інтегрувати їх у щоденний догляд за дітьми. Медсестри також повинні постійно підтримувати батьків, інформувати їх про стан дитини та залучати до допомоги під час проведення нескладних процедур [32]. Необхідно навчати батьків методам догляду за дітьми, які лікуються у ПВІТ.

Персонал, що працює у відділенні інтенсивної терапії, може зробити свій внесок у зменшення стресу у батьків та їх адаптацію до умов відділення інтенсивної терапії. Якщо медичні працівники ПВІТ надають можливість сім'ї перебувати біля ліжка хворої дитини, то

надзвичайно важливо забезпечити і оптимальну підтримку батькам [33].

Багато співробітників відділення інтенсивної терапії в процесі напруженого робочого дня можуть не помічати за собою використання гумору, сміху, голосного заперечення. Особливо коли це жарти з приводу пацієнтів. Необхідно пам'ятати, що цього не можна допускати, оскільки нас оточують сім'ї, які болісно все це сприймають. Ми не можемо бути собою або втрачати пильність [33].

Надзвичайно важливо, щоб батьки мали можливість щодня спілкуватися з лікарем або завідувачем відділення. Під час цих бесід далеко від ліжка тяжкохворої дитини сім'я повинна дізнатися новини про її стан, особливості лікування і, можливо, навіть перспективу хвороби. Зустрічі щодня можуть бути до тих пір, поки не стає ясно, що дитині стає краще. Але якщо перспектива захворювання несприятлива, батьки можуть висловити свої почуття далеко від персоналу, інших сімей та своєї дитини, яка лікується у ПВІТ [34].

Надзвичайно важливо для більшості батьків, щоб лікарі були доступні та надавали чесну і повну інформацію про тяжкість їхніх дітей, уникаючи медичного жаргону і використання непрофесійної мови, яку вони не здатні розуміти. Інформація повинна бути доступною, з чесним розкриттям сформульованих прогнозів. Приховування прогностичної інформації від батьків часто призводить до хибних надій, почуття незадоволеності та недовіри [35].

## Висновки

Таким чином, приймаючи реальну необхідність усього того, про що йшлося у цій статті, ми повинні бути обережними та розважливими у прийнятті рішень щодо присутності та відвідування батьками їхніх дітей у відділенні інтенсивної терапії. Ми можемо стикнутися з масою проблем і незручностями, але необхідно прагнути до зміни усталених принципів, оскільки присутність членів сім'ї, їх участь у наданні допомоги дітям дозволить поліпшити психологічний клімат у відділенні інтенсивної терапії та гуманізувати роботу його медичного персоналу.

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

## Список літератури

1. Cushing A. Just. Parent Participation in Care: Bridging the Gap in the Pediatric ICU. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2005 Dec. 5. 179-87. <https://doi:10.1053/j.nainr.2005.08.002>.
2. Tripon C., Defossez G., Ragot S., et al. Parental presence during cardiopulmonary resuscitation of children: the experience, opinions and moral positions of emergency teams in France. *Arch. Dis. Child.* 2014 Apr. 99(4). 310-5. <https://doi:10.1136/archdischild-2013-304488>.
3. Carnevale F.A., Gaudreault J. The experience of critically ill children: A phenomenological study of discomfort and comfort. *Dynamics.* 2013 Spring. 24(1). 19-27. PMID: 23691718.
4. Przybylska M.A., Burke N., Harris C., et al. Delivery of the UN Convention on the Rights of the Child in an acute paediatric setting: an au-

- dit of information available and service gap analysis. *BMJ Paediatr. Open.* 2019 Aug 2. 3(1). e000445. <https://doi:10.1136/bmjpo-2019-000445>.
5. Miller L., Richard M., Krmptic K., et al. Parental presence at the bedside of critically ill children in the pediatric intensive care unit: A scoping review. *Eur. J. Pediatr.* 2022 Feb. 181(2). 823-831.
6. Наказ МОЗ України № 592 від 15.06.2016 «Про затвердження Порядку допуску відвідувачів до пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні у відділенні інтенсивної терапії». Зб. норматив.-директ. док. з охорони здоров'я. 2016. 7(186). 117-18.
7. Butler A.E., Copnell B., Hall H. The impact of the social and physical environments on parent-healthcare provider relationships when a child dies in PICU: Findings from a grounded theory study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2019 Feb. 50. 28-35. <https://doi:10.1016/j.iccn.2017.12.008>.
8. Franck L.S., Callery P. Re-thinking family-centred care across the continuum of children's healthcare. *Child Care Health Dev.* 2004 May. 30(3). 265-77. <https://doi:10.1111/j.1365-2214.2004.00412.x>
9. Shields L., Pratt J., Hunter J. Family centred care: a review of qualitative studies. *J. Clin. Nurs.* 2006 Oct. 15(10). 1317-23. <https://doi:10.1111/j.1365-2702.2006.01433.x>.
10. Bulut H.K., Calik K.Y. Doctors and nurses' views on the participation of parents in invasive procedures of hospitalized children. *J. Pak. Med. Assoc.* 2020 Feb. 70(2). 231-235. <https://doi:10.5455/JPMA.293926>.
11. Chapman D.K., Collingridge D.S., Mitchell L.A., et al. Satisfaction With Elimination of all Visitation Restrictions in a Mixed-Profile Intensive Care Unit. *Am. J. Crit. Care.* 2016 Jan. 25(1). 46-50. <https://doi:10.4037/ajcc2016789>.
12. Liu V., Read J.L., Scruth E., Cheng E. Visitation policies and practices in US ICUs. *Crit. Care.* 2013 Apr 16. 17(2). R71. <https://doi:10.1186/cc12677>.
13. Alonso-Ovies Á., García-Salido A., Gómez-Tello V., et al. Humanización en las unidades de cuidados intensivos. In: *Plan de Humanización de la Asistencia Sanitaria 2016-2019. Consejería de Sanidad Comunidad Autónoma de Madrid*, 2016. P. 125-65.
14. Fernández-Trujillo A., Vallverdú-Cartié H., Román-Maestre B. Care ethics. A new bioethical approach to humanize the ICU. *Med. Intensiva.* 2016 Nov. 40(8). 511-13. <https://doi:10.1016/j.medin.2016.07.001>.
15. Stickney C.A., Ziniel S.I., Brett M.S., Truog R.D. Family participation during intensive care unit rounds: attitudes and experiences of parents and healthcare providers in a tertiary pediatric intensive care unit. *J. Pediatr.* 2014 Feb. 164(2). 402-6.e1-4. <https://doi:10.1016/j.jpeds.2013.09.037>.
16. Davidson J.E. Family presence on rounds in neonatal, pediatric, and adult intensive care units. *Ann. Am. Thorac Soc.* 2013 Apr. 10(2). 152-6. <https://doi:10.1513/AnnalsATS.201301-006PS>.
17. Kuzin J.K., Yborra J.G., Taylor M.D., et al. Family-member presence during interventions in the intensive care unit: perceptions of pediatric cardiac intensive care providers. *Pediatrics.* 2007 Oct. 120(4). e895-901. <https://doi:10.1542/peds.2006-2943>.
18. Meert K.L., Clark J., Eggly S. Family-centered care in the pediatric intensive care unit. *Pediatr. Clin. North Am.* 2013 Jun. 60(3). 761-72. <https://doi:10.1016/j.pcl.2013.02.011>.
19. Beesley S.J., Hopkins R.O., Francis L., et al. Let Them In: Family Presence during Intensive Care Unit Procedures. *Ann. Am. Thorac Soc.* 2016 Jul. 13(7). 1155-9. <https://doi:10.1513/AnnalsATS.201511-754OI>.
20. Jacob M., Horton C., Rance-Ashley S., et al. Needs of Patients' Family Members in an Intensive Care Unit with Continuous Visitation. *Am. J. Crit. Care.* 2016 Mar. 25(2). 118-25. <https://doi:10.4037/ajcc2016258>.
21. Cantwell-Bartl A.M., Tibballs J. Psychosocial experiences of parents of infants with hypoplastic left heart syndrome in the PICU. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2013 Nov. 14(9). 869-75. <https://doi:10.1097/PCC.0b013e31829b1a88>.
22. Dahav P., Sjöström-Strand A. Parents' experiences of their child being admitted to a paediatric intensive care unit: a qualitative study-like being in another world. *Scand J. Caring Sci.* 2018 Mar. 32(1). 363-70. <https://doi:10.1111/scs.12470>.
23. Diaz-Caneja A., Gledhill J., Weaver T., Nadel S., Garralda E. A child's admission to hospital: a qualitative study examining the experiences of parents. *Intensive Care Med.* 2005 Sep. 31(9). 1248-54. <https://doi:10.1007/s00134-005-2728-8>.
24. Alzawad Z., Lewis F.M., Kantrowitz-Gordon I., Howells A.J. A Qualitative Study of Parents' Experiences in the Pediatric Intensive Care Unit: Riding a Roller Coaster. *J. Pediatr. Nurs.* 2020 Mar-Apr. 51. 8-14. <https://doi:10.1016/j.pedn.2019.11.015>.
25. Hagstrom S. Family Stress in Pediatric Critical Care. *J. Pediatr. Nurs.* 2017 Jan-Feb. 32. 32-40. <https://doi:10.1016/j.pedn.2016.10.007>.
26. Diaz-Caneja A., Gledhill J., Weaver T., Nadel S., Garralda E. A child's admission to hospital: a qualitative study examining the experiences of parents. *Intensive Care Med.* 2005 Sep. 31(9). 1248-54. <https://doi:10.1007/s00134-005-2728-8>.
27. Colville G., Darkins J., Hesketh J., Bennett V., Alcock J., Noyes J. The impact on parents of a child's admission to intensive care: integration of qualitative findings from a cross-sectional study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2009 Apr. 25(2). 72-9. <https://doi:10.1016/j.iccn.2008.10.002>.
28. Latour J.M., van Goudoever J.B., Schuurman B.E., et al. A qualitative study exploring the experiences of parents of children admitted to seven Dutch pediatric intensive care units. *Intensive Care Med.* 2011 Feb. 37(2). 319-25. <https://doi:10.1007/s00134-010-2074-3>.
29. Alzawad Z., Lewis F.M., Walker A. Parents' Challenges beyond the Pediatric Intensive Care Unit: Fraying at the Seams while Balancing between Two Worlds, Home and Hospital. *Children (Basel)*. 2022 Feb 16. 9(2). 267. <https://doi:10.3390/children9020267>.
30. Stremmer R., Haddad S., Pullenayegum E., Parshuram C. Psychological Outcomes in Parents of Critically Ill Hospitalized Children. *J. Pediatr. Nurs.* 2017 May-Jun. 34. 36-43. <https://doi:10.1016/j.pedn.2017.01.012>.
31. Aljabari S., Birisci E., Kummerfeld F. Provider's Perception of Parental Anxiety in the Pediatric Intensive Care Unit. *Cureus.* 2022 Aug 30. 14(8). e28589. <https://doi:10.7759/cureus.28589>.
32. Saria V.F., Mselle L.T., Siceloff B.A. Parents and nurses telling their stories: the perceived needs of parents caring for critically ill children at the Kilimanjaro Christian Medical Centre in Tanzania. *BMC Nurs.* 2019 Nov 13. 18. 54. <https://doi:10.1186/s12912-019-0381-8>.
33. Bartel D.A., Engler A.J., Natale J.E., Misra V., Lewin A.B., Joseph J.G. Working with families of suddenly and critically ill children: physician experiences. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2000 Nov. 154(11). 1127-33. <https://doi:10.1001/archpedi.154.11.1127>.
34. Anderson R.J., Bloch S., Armstrong M., Stone P.C., Low J.T. Communication between healthcare professionals and relatives of patients approaching the end-of-life: A systematic review of qualitative evidence. *Palliat Med.* 2019 Sep. 33(8). 926-941. <https://doi:10.1177/0269216319852007>.
35. Meert K.L., Eggly S., Pollack M., et al. Parents' perspectives on physician-parent communication near the time of a child's death in the pediatric intensive care unit. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2008 Jan. 9(1). 2-7. <https://doi:10.1097/01.PCC.0000298644.13882.88>.

Отримано/Received 22.03.2023

Рецензовано/Revised 26.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 31.03.2023 ■

**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, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: visnisar@gmail.com; phone: +380 (50) 320-53-89; <https://orcid.org/0000-0002-1304-4665>  
Egorov S.V., Regional Medical Center of Family Health of the Dnipropetrovsk Regional Council, Dnipro, Ukraine; e-mail: info@odkl.org

**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<sup>1</sup>, S.V. Egorov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>Regional Medical Center of Family Health, Dnipro, Ukraine

### Parental presence in the pediatric intensive care unit

**Abstract. Background.** Currently, parental presence at the bedside of critically ill children in the pediatric intensive care unit (PICU) is a necessary family-oriented condition. In the published sources, there is enough evidence that shows the special emotional state of parents, their complex interactions with the medical staff of the PICU, as well as the attitude of doctors and nurses to parental presence in the department, especially during the manipulation on patients. In Ukraine, only in some pediatric medical centers parents were allowed to visit their children in the PICU, but permanent stay at the patient's bedside was not allowed. In 2016, the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 592 "On the approval of the Procedure for the admission of visitors to patients undergoing inpatient treatment in the intensive care unit" determined the procedure and rules for the admission of visitors to a patient who was in the intensive care unit. However, this Order established only rules for the admission of visitors to adult patients undergoing inpatient treatment in the intensive care units. The purpose of the work is to consider various strategic directions for ensuring access of parents to their sick children in the PICU and try to adapt some

issues to the current state of our pediatric intensive care. **Results.** The article discusses issues such as the ethical and practical situation regarding the visiting and presence of parents at the bedside of a critically ill child in the PICU. The concepts of "visiting" or "presence" are considered, and the conditions are defined when parents can only visit, and when they can stay at the bedside of a sick child for a long time; the possibility of their presence during manipulations and procedures; the role of doctors and nurses in communicating with parents in the intensive care unit and the impact on their emotional state. **Conclusions.** Given the real need for parents to be present and visit their children in the intensive care unit, we must be careful and prudent in making this decision. You can face a lot of problems and inconveniences, but you must strive to change the established principles, because the presence of family members, their participation in providing assistance to children will improve the psychological environment in the intensive care unit and increase the humaneness of the work of its medical staff. **Keywords:** presence; parents; critically ill children; pediatric intensive care unit





Волянська Л.А., Бурбела Е.І., Косовська Т.М., Перестюк В.О., Боярчук О.Р.  
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,  
м. Тернопіль, Україна

## Значення вітаміну D у перебігу SARS-CoV-2-інфекції та long COVID у дітей (огляд літератури)

**Резюме.** Тривале спостереження за пандемією SARS-CoV-2 у дитячій популяції виявило наявність стійких симптомів з частотою від 1 : 4 до 1 : 10 через 4 і більше тижнів після початку цієї інфекції. Питання про роль вітаміну D у перебігу COVID-19 і розвитку тривалого порушення стану здоров'я досі залишається дискусійним. Мета даного огляду — узагальнення й уточнення впливу вітаміну D на перебіг COVID-19 і постковідного періоду в дітей. Був проведений електронний пошук наукових досліджень у відомих базах даних PubMed, Scopus, ResearchGate, Wiley Online Library і Google Scholar з 2019 по лютий 2023 р. Аналіз досліджень COVID-19, постковідного періоду і впливу гіповітамінозу D на їх перебіг засвідчує неоднозначність оприлюднених результатів у педіатричній когорті. Низка дослідників пов'язали дефіцит вітаміну D з вищою смертністю, вищими показниками госпіталізації та більшою тривалістю останньої. Гіповітаміноз D погіршує функціонування імунної системи в інфікованому пандемічним коронавірусом організмі, що збільшує ризики тяжкого перебігу хвороби і смерті. Але ця гіпотеза ще потребує поглибленого вивчення для розуміння суті впливу вітаміну D на перебіг коронавірусної інфекції та long COVID. Гіпотеза про взаємозв'язок між гіповітамінозом D та імносупресією при інфікуванні пандемічним коронавірусом і його потенційна роль у формуванні тривалих порушень стану здоров'я після гострого COVID-19 ще перебувають у стадії перманентного вивчення.

**Ключові слова:** COVID-19; long COVID; SARS-CoV-2; вітамін D; діти

### Вступ

Зоонозні РНК-вмісні коронавіруси як причина ГРВІ у людській популяції відомі уже понад 50 років, і на сьогодні патогенними для людини є 7 їх типів. До початку цього століття в структурі етіологічних чинників респіраторної патології вони фіксувались вельми рідко — від 4,4 до 12,7 %, проявлялись нетяжким катаральним респіраторним синдромом і були представлені трьома патогенними для людини серотипами. З початком нового тисячоліття еволюція родини *Coronaviridae* завдяки здатності коронавірусів до рекомбінації призвела до подолання ними міжвидового бар'єра та появи нових представників родини зі здатністю до тяжкого ураження дихальних шляхів: узимку 2002–2003 р.

ідентифіковано SARS-CoV-1 як причетний до тяжкого респіраторного дистрес-синдрому, у 2012 р. відкрито варіант MERS-CoV, що спричиняв близькосхідний респіраторний синдром, 2019–2023-й стали роками пандемії SARS-CoV-2. На даний час доведеним є факт швидкої мутації коронавірусів і мінливості клінічних проявів, які вони провокують, з дуже широким діапазоном їх вираженості. Частина з них (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NKU1) є ендемічними, і вони викликають переважно легкі інфекції дихальних шляхів чи шлунково-кишкового тракту. Але також є епідемічні, високопатогенні та з великим відсотком летальності: SARS-CoV-1, MERS-CoV і пандемічний SARS-CoV-2.

У перші роки пандемії SARS-CoV-2 опубліковані дані спостережень були доволі оптимістичними щодо перебігу інфекції в дитячій популяції [1]. Частка ураження цим вірусом у дитячій популяції утримується сталою протягом часу пандемії, коливаючись в межах 10 %, чого не можна сказати про тяжкість перебігу, що прогресивно зростає. Останнє, очевидно, пояснюється появою нових, більш вірулентних варіантів вірусу [2]. Безумовно, більшість дітей одужують, але частина з них, за різними даними, від 1/4 до 1/10 залежно від величини когорти, методології та визначення поняття, мають стійкі симптоми після перенесеної інфекції [3]. Ці симптоми COVID-19, що тривало утримуються чи відновлюються через деякий час після завершення гострого процесу, називають по-різному: післягострі наслідки COVID-19, віддалений, хронічний або тривалий COVID-синдром, синдром після COVID-19 [4, 5]. Окрім того, повідомляється про зростання ризику аутоімунних захворювань після перенесеного COVID-19 [6, 7]. Незалежно від того, як називають ці прояви після перенесеного COVID-19, вони є новими, повторюваними або постійними проблемами здоров'я, які виникли через 4 і більше тижнів після початку коронавірусної інфекції, викликаної SARS-CoV-2 [8]. Американською академією фізичної медицини та реабілітації на сьогодні вже створена мультидисциплінарна консенсусна інструкція щодо оцінювання й лікування постгострих наслідків інфекції SARS-CoV-2 (PASC) у дітей і підлітків [9]. Однак опубліковані звіти демонструють неоднозначність в аналізі та оцінці симптомів у дітей, які переохворіли на COVID-19, оскільки половина здорових дітей також вказувала на наявність таких самих симптомів [10, 11]. Отже, незважаючи на величезний об'єм проведених досліджень з вивчення пандемічного коронавірусу та захворювання, що він викликає, прогалин у наших знаннях ще достатньо, і багато питань ще потребують відповіді. Залишається відкритим питання диференціації певних тривалих симптомів, їх причетності до перенесеної коронавірусної інфекції та патогенетичного підґрунтя їх виникнення.

**Мета:** узагальнити й уточнити вплив вітаміну D на перебіг COVID-19 і постковідного періоду в дітей.

Електронний пошук наукових досліджень здійснено у відомих базах даних PubMed, Scopus, ResearchGate, Wiley Online Library і Google Scholar з 2019 по лютий 2023 р. Ключовими словами для пошуку було обрано: Long COVID, Post COVID, COVID-19, Pediatrics, Children, Adolescents, Postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC), Vitamin D. Для аналізу відібраних публікацій застосовано рекомендації Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [12]. Критеріями включення статей до можливого розгляду була наявність в їх текстах вищезазначених ключових слів. У процесі автоматичного пошуку було відібрано 127 статей з бази даних PubMed, 82 — Scopus, 13 — ResearchGate, 3 — Wiley Online Library, 291 — Google Scholar, тобто загальна кількість відібраних елементів — 516. Критеріями виключення були: дубльовані, присвячені виключно дорослим або ті, у

яких особи не верифікувались за віком, ті, що аналізували лише гострий COVID-19. До аналізу включались дослідження постковідного періоду в дітей і підлітків, що містили результати оцінки рівня вітаміну D у сироватці дітей і підлітків.

Загалом 227 статей були дубльовані хоча б в одній з обраних баз даних, 16 — окремі глави однієї монографії, 38 — гострий COVID-19, 8 — вплив вітамінного статусу на перебіг гострого COVID-19 у дорослих і 15 — у загальній популяції без зазначення залежності від віку, 7 — редакційні огляди з гострого COVID-19 і вітаміну D, 4 — гіпотези, 2 — російські статті (відсутній доступ до перегляду), 4 — зазначено про занепокоєння щодо вірогідності повідомлених результатів і висновків і щодо нерозкриття конкуруючих інтересів, 4 — публіцистичні чи редакційні, 6 — long COVID у загальній популяції, 19 — long COVID у дітей, 21 — причини long COVID, 69 — long COVID у дорослих, 9 вивчали зміни вітамінного статусу дітей після періоду соціального дистанціювання, спричиненого пандемією COVID-19, 27 — вплив вітамінного статусу на перебіг гострого COVID-19 у дітей, 8 — вплив вітаміну D на розвиток інфекційної хвороби, тобто 484 статті виключено з огляду. Решта 38 публікацій: 13 — вплив на перебіг COVID-19, 12 — кореляція тяжкості коронавірусної інфекції з рівнем вітаміну D у дорослих і дітей, 2 — профілактичний вплив вітаміну D на перебіг COVID-19, 11 — ефективність вітаміну D у лікуванні COVID-19.

## Результати та обговорення

### Вплив вітаміну D на перебіг COVID-19

Серед факторів ризику запуску певного патогенетичного ланцюга у формуванні тривалого порушення стану здоров'я одне з важливих місць посідає гіповітаміноз D. Біологічна роль вітаміну D в організмі насамперед зводиться до забезпечення регуляції вроджених і адаптивних імунних відповідей [13]. Приблизно 75 % функцій імунної системи людини залежать від вітаміну D і наявності метаболітів вітаміну D (вітаміну D і 25(OH)D) у концентраціях, достатніх для надходження в імунні клітини з кровотоку [14]. Кальцитриол (1,25-дигідроксивітамін D<sub>3</sub>), як активна форма вітаміну D, має також антиоксидантні й протизапальні властивості, тому гіповітаміноз D, зменшуючи можливості імунної системи адекватно відповісти на інфікування, сприяє підвищенню рівня інфекційної захворюваності [15, 16]. Цей вітамін має дуже значний вплив на активність вродженої імунної відповіді при гострій респіраторній патології, викликаній найбільш частою в дитячому віці мікрофлорою: *Streptococcus pneumoniae*, респіраторно-синцитіальним вірусом і вірусом грипу [17, 18]. Рівень вітаміну D у сироватці крові нижче за 50 нмоль/л підвищує ризик позалікарняної пневмонії на 64 % і впливає на клінічний результат пневмонії при COVID-19 [19, 20].

Опубліковані метааналізи висувають гіпотезу про взаємозв'язок між недостатністю вітаміну D і погіршенням функціонування імунної системи в інфікованого пандемічним коронавірусом, що збільшує ризики

тяжкого перебігу хвороби і смерті [21–26]. Аналіз 17 обсерваційних досліджень із 2756 пацієнтами пов'язав дефіцит вітаміну D з вищою смертністю, вищими показниками госпіталізації та більшою тривалістю останньої [27]. Виявлено причинно-наслідковий зв'язок між гіповітамінозом D і поганою когнітивною функцією [28].

Усі діти, які потребували лікування в інтенсивній терапії Бірмінгемської дитячої лікарні, Бірмінгем, Велика Британія, мали субоптимальні концентрації 25(OH)D [29]. Разом з тим в осіб з достатнім чи вищим рівнем 25(OH)D у сироватці крові до пандемії повідомляється про зниження рівня захворюваності на COVID-19, і зниження ризику досягає плато при значеннях 25(OH)D ~ 100 нмоль/л [30, 31].

Низка обсерваційних досліджень як виключно дорослих пацієнтів, так і дорослих, об'єднаних з дітьми, повідомляють про обернені кореляції між концентрацією 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові хворих на COVID-19 і тяжкістю захворювання та смертю [32–44]. Проте масштабні рандомізовані клінічні дослідження з вивчення ефективності застосування вітаміну D у лікуванні цього захворювання і запобіганні його наслідкам усе ще тривають, і результати ще лише будуть оприлюднюватись [45].

Про позитивний вплив профілактичного застосування вітаміну D напередодні пандемії на зниження рівня захворюваності свідчать дані UK-Biobank [46]. S.J. Wimalawansa (2022) підрахувала, що за наявності достатньої кількості метаболітів вітаміну D в організмі напередодні пандемії SARS-CoV-2 50 % госпіталізацій (і пов'язаних з ними витрат на охорону здоров'я) і третині смертей від COVID можна було б запобігти [14].

Соціальне дистанціювання і тривала ізоляція в домашніх умовах дитячого населення за роки пандемії SARS-CoV-2 обумовили недостатність рівня інсоляції, що стало передумовою формування дефіциту вітаміну D. Систематичний огляд, проведений до листопада 2020 р., що включав аналіз 39 досліджень з уточнення та узагальнення зв'язку концентрації 25-гідроксивітаміну-D з ризиком розвитку і наслідками COVID-19 у дітей, показав наявність вищого ризику інфікування SARS-CoV-2 у групі з дефіцитом вітаміну D [47]. 6-місячне ретроспективне дослідження COVID-19 у 144 госпіталізованих дітей у лікарні Абузар (Ахваз, Іран) виявило зв'язок між концентрацією вітаміну D у сироватці крові та тяжкістю захворювання [48]. Відкрите рандомізоване контрольоване сліпе клінічне дослідження госпіталізованих пацієнтів віком від 1 місяця до 17 років із середнім ступенем тяжкості COVID-19 з потребою додаткового кисню показало ефективність і безпечність додавання вітаміну D до стандартного протоколу лікування [49]. 15-місячний клінічний досвід лікування інфікованих вірусом SARS-CoV-2 засвідчує ефективність застосування вітаміну D [50–52].

Проте накопичені на кінець 2022 р. опубліковані дані є пілотними і все ж таки залишаються суперечливими, оскільки є окремі дослідження, які не виявили

вірогідного позитивного ефекту або він був сумнівним [53–55]. Ідеться про дослідження, у яких були застосовані високі дози вітаміну D. Тому варто врахувати, що високі дози викликають короткотривалий блокуючий вплив на вироблення кальцитріолу. Аналогічно високі дози періодичної болюсної терапії вітаміном D неефективні для запобігання рахіту — стану, який однозначно спричинений дефіцитом вітаміну D, оскільки високі дози індукують тривалу експресію каталітичного ферменту 24-гідроксилази і фактора росту фібробластів 23 (FGF 23), які обидва мають інактивуючий ефект для вітаміну D [56]. А от лікування 25(OH)D не викликає таких несприятливих ефектів. Застосування його при даній інфекції продемонструвало зниження потреби в інтенсивній терапії та зменшення смертності [57]. «Щоб з'ясувати ефективність і безпеку добавок вітаміну D для осіб з COVID-19, необхідні додаткові рандомізовані контрольовані дослідження» — таким є висновок кокранівського огляду 2022 р. [58]. Тобто питання стосовно вітаміну D і захворювання, спричиненого SARS-CoV-2, залишається відкритим і спонукає до продовження вивчення ролі цього вітаміну в патогенезі коронавірусної інфекції, правомірності включення його до протоколу її лікування, а також при постковідних процесах [18, 59, 60].

### ***Vitamin D i long COVID***

У 18 пацієнтів з мультисистемним запальним синдромом дітей (MIS-C), асоційованим із SARS-CoV-2, у дитячій лікарні Великої Британії виявлено дефіцит вітаміну D порівняно із групою хворих на COVID-19, які не мали цього синдрому. Очевидно, низькі концентрації 25-гідроксивітаміну D через негативний вплив на регуляцію цитокінів та імунну відповідь непрямо сприяли розвитку тяжкого, ускладненого перебігу інфекції [29]. Серед 68 педіатричних пацієнтів з COVID-19 більш висока поширеність дефіциту вітаміну D мала місце у хворих дітей із MIS-C [61]. Дослідження зв'язку між рівнем вітаміну D і клінічною тяжкістю тривалого запального синдрому в 103 дітей і підлітків з COVID-19 дозволило авторам рекомендувати профілактичне введення вітаміну D, особливо в підлітковому віці [62]. Потенційна роль гіповітамінозу D у формуванні тривалих порушень стану здоров'я після гострого COVID-19 також ще перебуває в стадії перманентного вивчення [63]. Вивчення впливу рівня вітаміну D у сироватці крові в дітей і підлітків на перебіг COVID-19 і його наслідки залишається актуальним, оскільки наявні дані є багатообіцяючими, але дискусійними.

### **Висновки**

Проведений аналіз літературних джерел показав, що недостатність і дефіцит вітаміну D збільшують ризик тяжкого перебігу COVID-19, у тому числі в дитячій популяції, а також зумовлюють вищі показники госпіталізації, її тривалості та смертності від SARS-CoV-2-інфекції. Недостатність вітаміну D також частіше впливала на розвиток MIS-C. У той же час вплив не-

достатності вітаміну D на розвиток інших ознак тривалого COVID-19 перебуває на стадії вивчення, як і вплив саплементації вітаміну D на перебіг SARS-CoV-2-інфекції та її наслідки.

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

**Інформація про фінансування.** Огляд підготовлений у рамках наукового проєкту «Оцінка якості життя та психологічного стану дітей з тривалим COVID-19 в умовах воєнного часу» (номер держреєстрації 0123U100301), який фінансується Міністерством охорони здоров'я України за кошти державного бюджету, термін виконання 2023–2025 рр.

**Внесок авторів.** Волянська Л.А. — аналіз даних і написання тексту; Бурбела Е.І., Косовська Т.М., Перестюк В.О. — збирання та обробка матеріалу; Боярчук О.Р. — концепція і дизайн роботи.

## Список літератури

- Lumley S.F. et al. Changes in paediatric respiratory infections at a UK teaching hospital 2016–2021; impact of the SARS-CoV-2 pandemic. *J. Infect.* 2022. Vol. 84. № 1. P. 40–47. doi: 10.1016/j.jinf.2021.10.022.
- Butt A.A. et al. Coronavirus Disease 2019 Disease Severity in Children Infected With the Omicron Variant. *Clin. Infect. Dis.* 2022. Vol. 75. № 1. P. e361–e367. doi: 10.1093/cid/ciac275.
- Nikolopoulou G.B., Maltezos H.C. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch. Med. Res.* 2022. Vol. 53. № 1. P. 1–8. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.07.002.
- Stephenson T., Shafran R., Ladhani S.N. Long COVID in children and adolescents. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2022. Vol. 5. № 5. P. 461–467. doi: 10.1097/QCO.0000000000000854.
- Boyarchuk O.R., Nykytyuk S.O., Borys Z.Ya., Levenets S.S., Shylo O.R. Hepatic vein thrombosis in a child with COVID-19: clinical case *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2022. № 3(123). P. 94–99. doi: 10.15574/SP.2022.123.94.
- Cañas C.A. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med. Hypotheses.* 2020. № 145. 110345. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110345.
- Boyarchuk O., Kuka A., Yuryk I. Clinical and autoantibody phenotypes of juvenile dermatomyositis. *Reumatologia.* 2022. № 60. P. 281–291. DOI: 10.5114/reum.2022.119045.
- Kompaniyets L. et al. Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents — United States, March 1, 2020–January 31, 2022. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2022. Vol. 71. № 31. P. 993–999. doi: 10.15585/mmwr.mm7131a3.
- Malone L.A. et al. Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) in children and adolescents. *PM R.* 2022. Vol. 14. № 10. P. 124–1269. doi: 10.1002/pmrj.12890.
- Zimmermann P., Pittet L.F., Curtis N. Long COVID in children and adolescents. *BMJ.* 2022. Vol. 20. № 376. P. o143. doi: 10.1136/bmj.o143.
- Buonsenso D. et al. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children. *Future Microbiol.* 2022. Vol. 17. № 8. P. 577–588. doi: 10.2217/fmb-2021-0285.
- Page M.J. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021. Vol. 372. P. n160. doi: 10.1136/bmj.n160.
- Simopoulos A.P. Genetic Variation, Diet, Inflammation, and the Risk for COVID-19. *Lifestyle Genom.* 2021. Vol. 14. № 2. P. 37–42. doi: 10.1159/000513886.
- Wimalawansa S.J. Rapidly Increasing Serum 25(OH)D Boosts the Immune System, against Infections–Sepsis and COVID-19. *Nutrients.* 2022. Vol. 14. № 14. P. 2997. doi: 10.3390/nu14142997.
- Greiller C.L., Martineau A.R. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients.* 2015. Vol. 7. № 6. P. 4240–70. doi: 10.3390/nu7064240.
- Kinash M.I., Boyarchuk O.R. Fat-soluble vitamins and immunodeficiency: mechanisms of influence and opportunities for use. *Vopr. Pitan.* 2020. 89(3). 22–32. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10026.
- Bleakley A.S., Licciardi P.V., Binks M.J. Vitamin D Modulation of the Innate Immune Response to Paediatric Respiratory Pathogens Associated with Acute Lower Respiratory Infections. *Nutrients.* 2021. Vol. 13. № 1. P. 276. doi: 10.3390/nu13010276.
- Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J. Infect. Public Health.* 2020. Vol. 13. № 10. P. 1373–1380. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021.
- Zhou Y.F., Luo B.A., Qin L.L. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2019. Vol. 98. № 38. P. e17252. doi: 10.1097/MD.00000000000017252.
- Mazziotti G. et al. Vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and respiratory insufficiency in hospitalized patients with COVID-19. *J. Endocrinol. Invest.* 2021. Vol. 44. № 10. P. 2285–2293. doi: 10.1007/s40618-021-01535-2.
- Grant W.B. et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020. Vol. 12. № 4. P. 988. doi: 10.3390/nu12040988. PMID: 32252338.
- Daneshkhan A. et al. The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients. *medRxiv [Preprint].* 2020.04.08.20058578. doi: 10.1101/2020.04.08.20058578.
- Darling A.L. et al. Vitamin D status, body mass index, ethnicity and COVID-19: Initial analysis of the first-reported UK Biobank COVID-19 positive cases (n 580) compared with negative controls (n 723). *medRxiv [Preprint].* 2020.04.29.20084277; doi: 10.1101/2020.04.29.20084277.
- De Smet D. et al. Vitamin D deficiency as risk factor for severe COVID-19: a convergence of two pandemics. *medRxiv [Preprint].* 2020.05.01.20079376. doi: 10.1101/2020.05.01.20079376.
- Bergman P. The link between vitamin D and COVID-19: distinguishing facts from fiction. *J. Intern. Med.* 2021. Vol. 289. № 1. P. 131–133. doi: 10.1111/joim.13158.
- Szarpak L. et al. A systematic review and meta-analysis of effect of vitamin D levels on the incidence of COVID-19. *Cardiol. J.* 2021. Vol. 28. № 5. P. 647–654. doi: 10.5603/CJ.a2021.0072.
- Wang Z. et al. Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: Systematic review and meta-analysis. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2022. Vol. 96. № 3. P. 281–287. doi: 10.1111/cen.14540.
- Maddock J. et al. Vitamin D and cognitive function: A Mendelian randomisation study. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. № 1. P. 13230. doi: 10.1038/s41598-017-13189-3.
- Darren A. et al. Vitamin D status of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with severe

- acute respiratory syndrome coronavirus 2 (PIMS-TS). *Br. J. Nutr.* 2022. Vol. 127. № 6. P. 896-903. doi: 10.1017/S0007114521001562.
30. Kaufman H.W. et al. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One.* 2020. Vol. 15. № 9. P. e0239252. doi: 10.1371/journal.pone.0239252.
31. Dror A.A. et al. Pre-infection 25-hydroxyvitamin D3 levels and association with severity of COVID-19 illness. *PLoS One.* 2022. Vol. 17. № 2. P. e0263069. doi: 10.1371/journal.pone.0263069.
32. Hastie C.E. et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020. Vol. 14. № 4. P. 561-565. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.050.
33. D'Avolio A. et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients.* 2020. Vol. 12. № 5. P. 1359. doi: 10.3390/nu12051359.
34. Panagiotou G. et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2020. Vol. 93. № 4. P. 508-511. doi: 10.1111/cen.14276.
35. Carpagnano G.E. et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J. Endocrinol. Invest.* 2021. Vol. 44. № 4. P. 765-771. doi: 10.1007/s40618-020-01370-x.
36. Im J.H. et al. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 100. P. 390-393. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.018.
37. Rodríguez T.A. et al. La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. *Rev. Sanid. Milit. Mex.* 2020. Vol. 74. № 1-2. P. 000-113. doi: 10.35366/93773.
38. Baktash V. et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad. Med. J.* 2021. Vol. 97. № 1149. P. 442-447. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138712.
39. Hastie C.E., Pell J.P., Sattar N. Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *Eur. J. Nutr.* 2021. Vol. 60. № 1. P. 545-548. doi: 10.1007/s00394-020-02372-4.
40. Radujkovic A. et al. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients.* 2020. Vol. 12. № 9. P. 2757. doi: 10.3390/nu12092757.
41. Valcour A., Blocki F., Hawkins D.M., Rao S.D. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 11. P. 3989-95. doi: 10.1210/jc.2012-2276.
42. Pizzini A. et al. Impact of Vitamin D Deficiency on COVID-19 — A Prospective Analysis from the CovILD Registry. *Nutrients.* 2020. Vol. 12. № 9. P. 2775. doi: 10.3390/nu12092775.
43. Macaya F. et al. Interaction between age and vitamin D deficiency in severe COVID-19 infection. *Nutr. Hosp.* 2020. Vol. 37. № 5. P. 1039-1042. doi: 10.20960/nh.03193.
44. Ye K. et al. Does Serum Vitamin D Level Affect COVID-19 Infection and Its Severity? — A Case-Control Study. *J. Am. Coll. Nutr.* 2021. Vol. 40. № 8. P. 724-731. doi: 10.1080/07315724.2020.1826005.
45. ClinicalTrials.gov. Studies for Vitamin D, Covid19; U.S. National Library of Medicine [Internet]. [(accessed on 29 June 2020)]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID19&term=vitamin+D&cntry=&state=&city=&dist>.
46. Ma H., Zhou T., Heianza Y., Qi L. Habitual use of vitamin D supplements and risk of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a prospective study in UK Biobank. *Am. J. Clin. Nutr.* 2021. Vol. 113. № 5. P. 1275-1281. doi: 10.1093/ajcn/nqaa381.
47. Wong R.S. et al. Impact of COVID-19 Pandemic on Serum Vitamin D Level among Infants and Toddlers: An Interrupted Time Series Analysis and before-and-after Comparison. *Nutrients.* 2021. Vol. 13. № 4. P. 1270. doi: 10.3390/nu13041270.
48. Heidari S. et al. Association of vitamin D status with COVID-19 disease severity in pediatric patients: A retrospective observational study. *Health Sci. Rep.* 2022. Vol. 5. № 3. P. e569. doi: 10.1002/hsr.2.569.
49. Zurita-Cruz J. et al. Efficacy and safety of vitamin D supplementation in hospitalized COVID-19 pediatric patients: A randomized controlled trial. *Front. Pediatr.* 2022. Vol. 10. P. 943529. doi: 10.3389/fped.2022.943529.
50. Inchingolo A.D. et al. The 15-Months Clinical Experience of SARS-CoV-2: A Literature Review of Therapies and Adjuvants. *Antioxidants (Basel).* 2021. Vol. 10. № 6. P. 881. doi: 10.3390/antiox10060881.
51. Martín Giménez V.M. et al. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci.* 2020. Vol. 254. P. 117808. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117808.
52. Laird E., Rhodes J., Kenny R.A. Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19. *Ir. Med. J.* 2020. Vol. 113. № 5. P. 81. PMID: 32603576.
53. Tomaszewska A. et al. The Role of Vitamin D in COVID-19 and the Impact of Pandemic Restrictions on Vitamin D Blood Content. *Front. Pharmacol.* 2022. Vol. 13. P. 836738. doi: 10.3389/fphar.2022.836738.
54. Thacher T.D. Evaluating the Evidence in Clinical Studies of Vitamin D in COVID-19. *Nutrients.* 2022. Vol. 14. № 3. P. 464. doi: 10.3390/nu14030464.
55. Conway S.E. et al. COVID-19 severity is associated with worsened neurological outcomes in multiple sclerosis and related disorders. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022. Vol. 63. P. 103946. doi: 10.1016/j.msard.2022.103946.
56. Griffin G. et al. Perspective: Vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for COVID-19. *Clin. Med. (Lond.).* 2021. Vol. 21. № 2. P. e144-e149. doi: 10.7861/clinmed.2021-0035.
57. Bania A. et al. Therapeutic Vitamin D Supplementation Following COVID-19 Diagnosis: Where Do We Stand? — A Systematic Review. *J. Pers. Med.* 2022. Vol. 12. № 3. P. 419. doi: 10.3390/jpm12030419.
58. Stroehlein J.K. et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021. Vol. 5. № 5. P. CD015043. doi: 10.1002/14651858.CD015043.
59. Michael W. et al. An Evidence-Based Review of Vitamin D for Common and High-Mortality Conditions. *J. Am. Board Fam. Med.* 2022. Vol. 35. № 6. P. 1217-1229. doi: 10.3122/jabfm.2022.220115R1.
60. Bassatne A. et al. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2021. Vol. 119. P. 154753. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154753.
61. Zengin N. et al. Serum Vitamin D Levels in Relation to Development of Multisystem Inflammatory Syndrome in Pediatric COVID-19. *J. Pediatr. Infect. Dis.* 2022. Vol. 17. P. 308-316. doi: 10.1055/s-0042-1756713.
62. Bayramoglu E. et al. The association between vitamin D levels and the clinical severity and inflammation markers in pediatric COVID-19 patients: single-center experience from a pandemic hospital. *Eur. J. Pediatr.* 2021. Vol. 180. № 8. P. 2699-2705. doi: 10.1007/s00431-021-04030-1.

Отримано/Received 22.03.2023

Рецензовано/Revised 26.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 31.03.2023 ■

**Information about authors**

L. Volianska, PhD, Associate Professor at the Department of pediatric diseases and pediatric surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: volianska@tdmu.edu.ua; phone: +380 (67) 1007359; <http://orcid.org/0000-0001-5447-8059>

Emilia Burbela, PhD, Assistant at the Department of Children's Diseases with Pediatric Surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: burbelaei@tdmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0002-8439-2966>

Tatyana Kosovska, Associate Professor at the Department of pediatric diseases and pediatric surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: kosovska@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5132-2275>

V.O. Perestiuk, PhD-student, Department of pediatric diseases and pediatric surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: perestiuk\_vo@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8321-1078>

Oksana Boyarchuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: boyarchuk@tdmu.edu.ua; phone: +38 (068) 6218248; <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>

**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 review was prepared as part of the scientific project "Assessment of the quality of life and psychological state of children with long COVID in wartime conditions", state registration number 0123U100301, which is financed by the Ministry of Health of Ukraine from the state budget, implementation period 2023–2025.

**Authors' contribution.** L.A. Volianska — data analysis and text writing; E.I. Burbela, T.M. Kosovska, V.O. Perestiuk — collection and processing of material; O.R. Boyarchuk — research concept and design.

L.A. Volianska, E.I. Burbela, T.M. Kosovska, V.O. Perestiuk, O.R. Boyarchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

### The role of vitamin D in the course of SARS-CoV-2 infection and long COVID in children (literature review)

**Abstract.** Long-term observation of the SARS-CoV-2 pandemic in the pediatric population revealed the presence of persistent symptoms in 1 : 4 to 1 : 10 children four or more weeks after the onset of this infection. The question about the role of vitamin D in the course of COVID-19 and the development of long-term health conditions is still debatable. The purpose of this review is to generalize and clarify the effect of vitamin D on the course of COVID-19 and the post-COVID period in children. Electronic search for scientific publications was done in the PubMed, Scopus, ResearchGate, Wiley Online Library and Google Scholar databases from 2019 to February 2023. Analysis of studies on COVID-19, the post-COVID period, and the impact of hypovitaminosis D on their course attests to the ambiguity of published results in the pediatric cohort. A number of research-

ers have linked vitamin D deficiency to higher mortality, higher hospitalization rates, and longer hospital stays. Hypovitaminosis D impairs the functioning of the immune system in an organism infected with the pandemic coronavirus, which increases the risk of severe course and mortality. But this hypothesis still needs in-depth study to understand the essence of the effect of vitamin D supplementation on the course of the coronavirus infection and long COVID. The hypothesis about the relationship between hypovitaminosis D and immunosuppression during infection with a pandemic coronavirus and its potential role in the formation of long-term health conditions after acute COVID-19 is still under permanent study.

**Keywords:** COVID-19; long COVID; SARS-CoV-2; vitamin D; children

Мальська А.А.<sup>1</sup>, Куриляк О.Б.<sup>2</sup>, Ялинська Т.А.<sup>3</sup>, Стогова О.В.<sup>3</sup><sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна<sup>2</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ, Україна<sup>3</sup>ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України, м. Київ, Україна

## Уроджена вада серця — аортопульмональне вікно: особливості діагностики в дітей раннього віку

**Резюме.** Аортопульмональне вікно (АоПВ) — уроджена вада серця, що характеризується наявністю аномального сполучення між стовбуром легеневої артерії та проксимальною частиною дуги аорти безпосередньо понад рівнем півмісяцевих клапанів. Це одна з рідкісних вад серця (частота становить 0,2–0,6 %). АоПВ може бути самостійною вадюю або поєднуватися з такими вадами, як коарктація аорти, перервана дуга аорти, тетрада Фалло, дефект міжпередсердної перегородки чи відкрита артеріальна протока. Лікування АоПВ полягає в хірургічній корекції вади, що повинна проводитись відразу після встановлення діагнозу з метою запобігання розвитку легеневої гіпертензії. Післяопераційні ускладнення після хірургічної корекції АоПВ виникають рідко й залежать від поєднання цієї вади з іншими вродженими вадами серця, особливо з перерваною дугою аорти. У цій статті ми подаємо ретроспективний аналіз пацієнтів з АоПВ за період 2003–2022 років, які проходили обстеження в КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна дитяча лікарня «ОХМАТДИТ», і два клінічні випадки АоПВ — у 2- і 10-місячних хлопчиків.

**Ключові слова:** вроджена вада серця; аортопульмональне вікно; ехокардіографія; діти

### Вступ

За період 2003–2022 рр. у КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна дитяча лікарня «ОХМАТДИТ» було діагностовано 10 випадків аортопульмонального вікна (АоПВ), з них у 5 (50 %) пацієнтів АоПВ було ізольованим, у 2 (20 %) хворих поєднувалося з дефектом міжшлуночкової перегородки (ДМШП), у 2 (20 %) — з відкритою артеріальною протокою і в 1 (10%) — з перерваною дугою аорти. У 5 (50 %) дітей визначався проксимальний дефект, у 4 (30 %) — дистальний, в 1 (10 %) пацієнта — тотальний.

**Випадок 1.** До Львівської обласної клінічної дитячої лікарні «ОХМАТДИТ» надійшов 2-місячний хлопчик у зв'язку зі скаргами на виражену задишку, тахікардію, швидко втому, посилену пітливість під час годування й відставання у фізичному розвитку. З анамнезу життя відомо, що дитина народилася однією з двійні від третьої недоношеної вагітності (штучного запліднення),

других пологів шляхом кесарського розтину. Вага при народженні становила 2050 г, а зріст — 51 см.

При огляді стан дитини середньої тяжкості, виражені ознаки дихальних розладів — роздування крил носа і втягнення міжреберних проміжків. Хлопчик правильної будови тіла, зниженого харчування, фізичний розвиток нижче від середнього. Шкіра й видимі слизові бліді, чисті. Під час аускультатії серця вислуховувались ритмічні, приглушені тони серця, тахікардія (частота серцевих скорочень 144/хв), а в ділянці II–IV міжребер'я зліва визначався інтенсивний систолічний шум 5/6 за шкалою Левіне. Артеріальний тиск був на рівні 95/50 мм рт.ст. на обох кінцівках. Пальпувався м'який живіт, печінка виступала на 3,0 см нижче від реберної дуги, набряки не визначалися.

Електрокардіографія (ЕКГ): синусовий ритм із частотою серцевих скорочень 144 уд/хв, інтервал PQ становив 0,12 с, електрична вісь серця відхилена вправо,

неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, ознаки перенавантаження правого шлуночка. При рентгенографії виявлено кардіомегалію з посиленням легневим рисунком і кардіоторакальним індексом 65 %. Ехокардіографія (ЕхоКГ) засвідчила розширений лівий шлуночок діаметром 2,6 см і ліве передсердя — 1,8 см, міжшлуночкова перегородка і задня стінка лівого шлуночка не потовщені. З короткої високої парастеральної осі візуалізовано ізольоване аортопульмональне вікно 4–5 мм з ліво-правим скидом із Т-подібним артефактом, а також відкрите овальне вікно розміром 4 мм (рис. 1).

При ЕхоКГ встановлено правильний хід магістральних судин. Висхідна аорта діаметром 0,9 см, розмір сегментів дуги: А/В/С — 0,8/1,0/0,9 см. У легеневій артерії (1,4 см у діаметрі) — турбулентний потік без патологічних змін клапана. Функція клапанів не порушена. Тиск у правому шлуночку 60 мм рт.ст. Скоротливість міокарда добра з фракцією викиду 66 %. Було встановлено діагноз: вроджена вада серця: ізольоване аортопульмональне вікно з ознаками легеневої гіпертензії II ст. (рис. 2).

Пацієнта було скеровано в Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії в місті Києві, де діагноз було підтверджено за допомогою комп'ютерної томографії (рис. 3).

Пацієнту було проведено хірургічну корекцію вади. Післяопераційний перебіг без ускладнень, дитина росте і розвивається згідно з віком.

**Випадок 2.** Хлопчик віком 10 місяців надійшов у відділення реанімації Львівської обласної клінічної дитячої лікарні «ОХМАТДИТ» уперше з ознаками застійної серцевої недостатності й високої легеневої гіпертензії. У дитини спостерігалися виражена задишка, тахікардія і відставання в масі тіла. Аускультативно визначався акцент II тону на легеневій артерії та систолічний шум викиду 1/6 за шкалою Левіне.

З анамнезу відомо, що у 8-місячному віці було діагностовано вроджену ваду серця — ДМШП у поліклініці за місцем проживання. Проте швидко наростання

ознак застійної серцевої недостатності й легеневої гіпертензії, значне відставання в масі тіла — гіпотрофія III ст., часті рецидивуючі пневмонії та бронхіти в анамнезі викликали підозру на поєднану патологію.

При ЕхоКГ-обстеженні виявлено розширені лівий і правий шлуночки, перимембранозний субаортальний дефект міжшлуночкової перегородки розміром 8 мм з перехресним скидом і градієнтом тиску на ДМШП 13 мм рт.ст. Хід магістральних судин правильний. Аортальний клапан (АК) тристулковий, стулки не змінені. Градієнт тиску на АК не визначався. Клапан легеневої артерії з градієнтом тиску 4 мм рт.ст. Функція і структура атріовентрикулярних клапанів не порушена.

Було візуалізовано АоПВ, однак скиду крові з аорти в легеневу артерію не виявлено у зв'язку з високою легеневою гіпертензією. Тиск у правому шлуночку становив 80 мм рт.ст. (рис. 4).

Дитина була скерована в Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії, де проведено комп'ютерну томографію і підтверджено наявність АоПВ з ДМШП, виконана хірургічна корекція вади. Післяопераційний період без ускладнень.

## Огляд літератури та обговорення

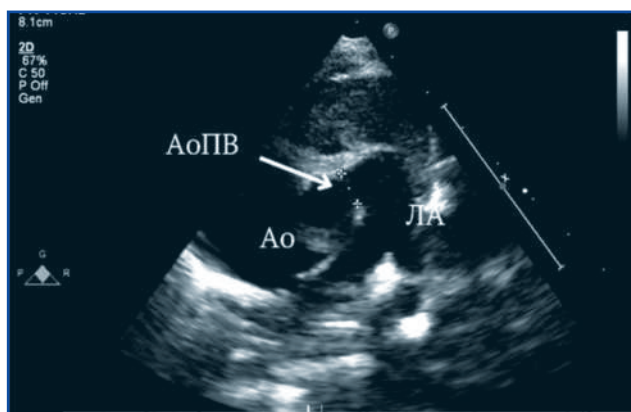
АоПВ — це сполучення між висхідною аортою і легеневою артерією, уперше було описане ще Еліотсом наприкінці минулого століття [1].

Основна відмінність АоПВ від загального артеріального стовбура полягає в наявності двох окремих півмісяцевих клапанів, які походять з двох окремих субартеріальних вихідних трактів шлуночків.

Великі АоПВ потрібно диференціювати з великим ліво-правим шунтом, спричиненим дефектом міжшлуночкової перегородки, атріовентрикулярною комунікацією чи відкритою артеріальною протокою. Усі ці вади можуть спричинити застійну серцеву недостатність, легеневу гіпертензію та прогресуючу патологію легень [2].

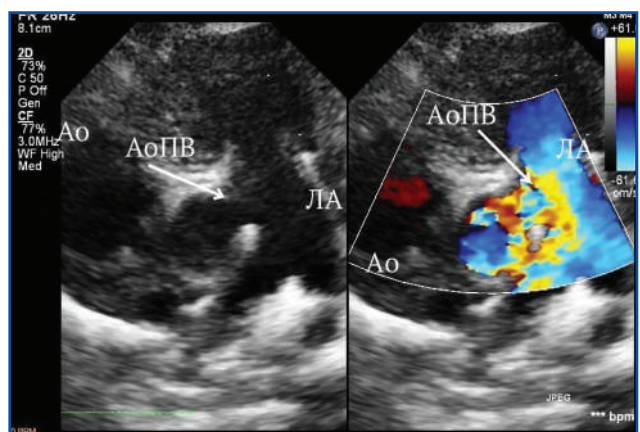
АоПВ — це відносно рідкісна вроджена вада серця, що трапляється із частотою 0,2–0,6 % від усіх уроджених вад серця [3, 4].

Згідно з літературними даними, АоПВ може бути ізольованою вадю — в 50 % пацієнтів, а також може



**Рисунок 1. Ехокардіографія. Висока парастеральна позиція — II міжребер'я зліва. Коротка вісь аорти і довга вісь легеневої артерії, дефект аортолегеневої стінки — аортопульмональне вікно 5 мм**

**Примітки:** тут і на рис. 2–5: АоПВ — аортопульмональне вікно; Ао — аорта; ЛА — легенева артерія.



**Рисунок 2. Ехокардіографія — турбулентний потік з аорти в легеневу артерію**



поєднуватися з іншими вродженими вадами серця, такими як коарктація аорти, перервана дуга аорти (тип А), тетрада Фалло і дефект міжпередсердної перегородки [5]. Значно рідше АоПВ поєднується з дефектом міжшлуночкової перегородки, атрезією аорти чи стовбура легеневої артерії та транспозицією магістральних судин [6, 7].

Розрізняють 3 типи АоПВ: проксимальний — тип I, дистальний — тип II і тотальний тип дефекту — тип III (за класифікацією Морі) [8]. Варто зазначити, що класифікації АоПВ різняться серед науковців [1, 9].

Проксимальні дефекти зустрічаються найбільш часто, вони циркулярні й розташовуються в проксимальній частині аорти над синусом Вальсальви.

Дистальний тип спіральної форми розташовується у верхній частині висхідної аорти ще до розгалуження гілок, що відходять від аорти. В описаних нами пацієнтів визначався саме дистальний дефект (тип II).

Тотальні дефекти зустрічаються найрідше, вони є великими і залучають значну частину висхідної аорти між синусом Вальсальви та гілками дуги аорти.

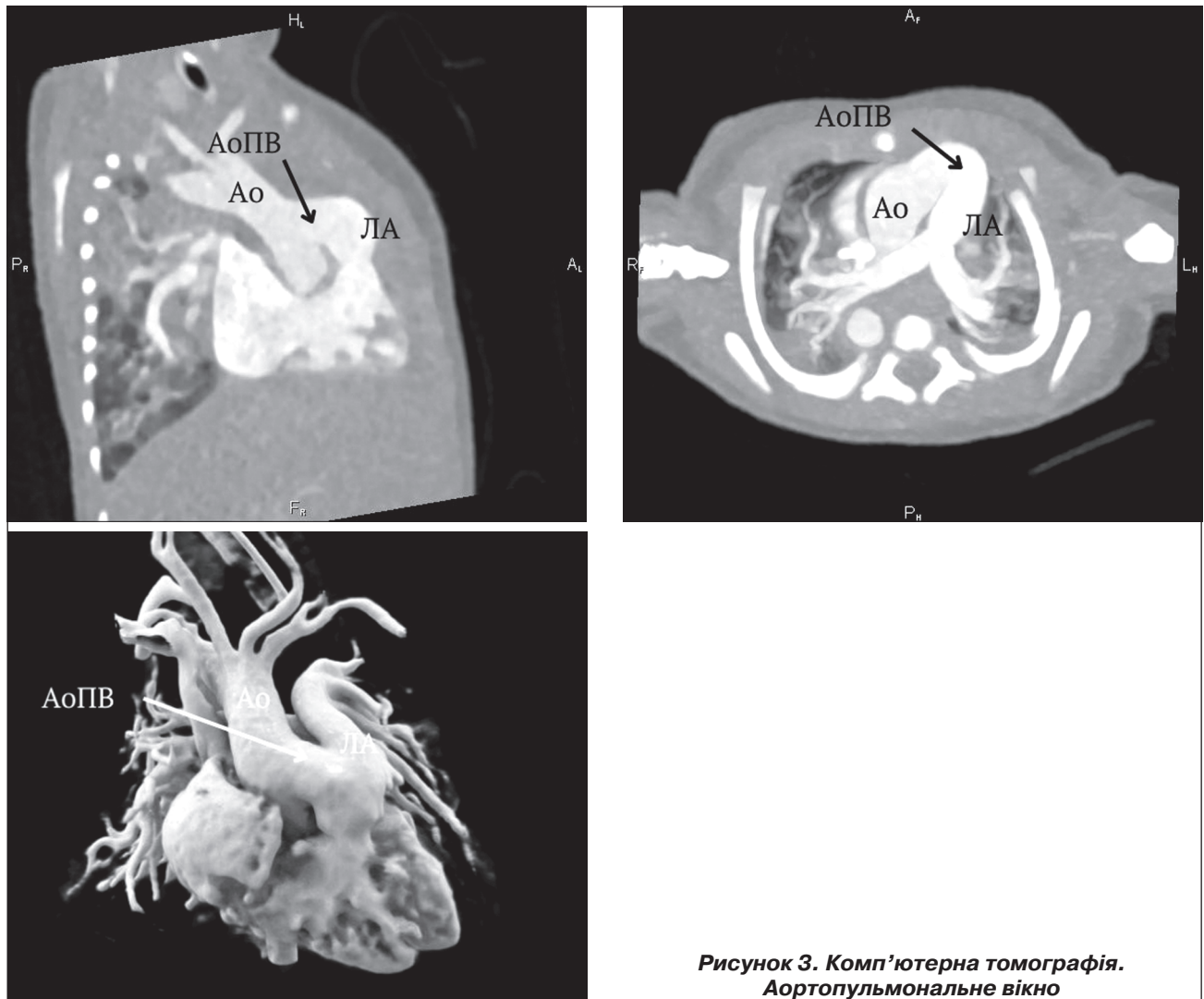
Важливо зазначити, що АоПВ часто також називають дефектом аортолегеневої перегородки, хоча такого поняття, як аортолегенева перегородка, не існує в по-

стнатальному серці, інтраперикардіальні компоненти аорти та легеневої артерії мають свої окремі стінки [10, 11]. Відтак назва «АоПВ» більш відповідна.

У випадку, якщо АоПВ не поєднується із іншими вадами, його можна віднести до простих вад серця. Якщо ж АоПВ асоційоване з такими вадами, як перервана дуга аорти, ДМШП, ціанотичні вади серця чи патологія коронарних артерій, то такі АоПВ належать до складних вроджених вад серця. Приблизно половина пацієнтів мають такі поєднання і вимагають додаткових діагностичних і хірургічних втручань.

Клінічні прояви АоПВ часто неспецифічні, що значно утруднює діагностичний процес, але більшості пацієнтів мають клінічні ознаки, притаманні вадам з ліво-правим скидом. Пацієнти з малим дефектом АоПВ можуть не мати жодних клінічних проявів, а пацієнти з тотальним АоПВ, як правило, мають виражені ознаки легеневої гіпертензії і застійної серцево-судинної недостатності, такі як тахікардія, надмірна пітливість під час годування, відставання у фізичному розвитку і задишка протягом перших тижнів життя, що й спостерігалось в наших пацієнтів.

АоПВ необхідно запідозрити в пацієнтів, які мають легенеvu гіпертензію, що неможливо клінічно пояс-



**Рисунок 3. Комп'ютерна томографія. Аортопульмональне вікно**

нити, чи ознаки вираженого скиду зліва направо, що асоціюється з ранньою легеневою гіпертензією. Тяжка легенева гіпертензія може виникати вже протягом першого місяця життя [9].

Рентгенологічні чи ЕКГ-зміни є неспецифічними, тому більшості пацієнтів діагноз можна встановити за допомогою ЕхоКГ.

Проте існує ризик пропустити діагноз АоПВ, якщо ретельно не сканувати ділянку прилягання стінок магістральних судин, які є окремими структурами, важливо сканувати цю ділянку з різних проєкцій без кольорової доплерографії. У випадку виявлення АоПВ потрібно застосувати кольорову доплерографію [11]. Під час проведення ЕхоКГ найкраще дефект візуалізується з короткої високої парастернальної осі, із субкостальної та супрастернальної позиції.

Субкостальна позиція особливо зручна для визначення відстані дефекту до місця виходу лівої коронарної артерії. Із супрастернальної позиції нижній край висхідної аорти прослідковується до верхівки на відміну від типового циркулярного зрізу стовбура легеневої артерії, АоПВ візуалізується як півколо [12].

Наявність великого ліво-правого шунта спричинює дилатацію лівих камер серця, легеневої артерії та її гілок, потовщення стінки правого шлуночка. При великому дефекті потік від аорти входить у легеневу артерію перпендикулярно до її довгої осі, а потім швидко поширюється. Натомість за наявності маленького рестриктивного дефекту візуалізується постійний турбулентний потік високої швидкості з аорти до легеневої артерії. При більших дефектах за умов нормальної резистентності легневих судин постійний антеградний потік визначається в легневих артеріях дистально до АоПВ як наслідок великого ліво-правого скиду з аорти до легеневої артерії.

Антеградний потік у дистальну частину стовбура легеневої артерії та її гілок відрізняє АоПВ від відкритої артеріальної протоки. Аномальний ретроградний діастолічний потік візуалізують у низхідній аорті під час діастолі, він спричинений скидом з аорти в легеневі артерії. Проте у випадку спіральних дефектів, що дуже

широкі й захоплюють місце початку легеневої артерії, чи великих дефектів, що простягаються від синотубулярного з'єднання до біфуркації стовбура ЛА, АоПВ часто складно диференціювати з відкритою артеріальною протокою [11].

У випадку наявної легеневої гіпертензії визначається двонаправлений потік через АоПВ низької швидкості [12].

Діагноз був вчасно встановлений в 90 % дітей з АоПВ, яким виконували обстеження в нашій установі. В однієї дитини діагноз було важко встановити відразу, що було пов'язано з асоційованою патологією — перериванням дуги аорти.

Поєднання АоПВ з іншими вадами серця утруднює вчасну діагностику, оскільки лікар може не зосереджуватись на пошуку іншої патології, діагностувавши одну ваду.

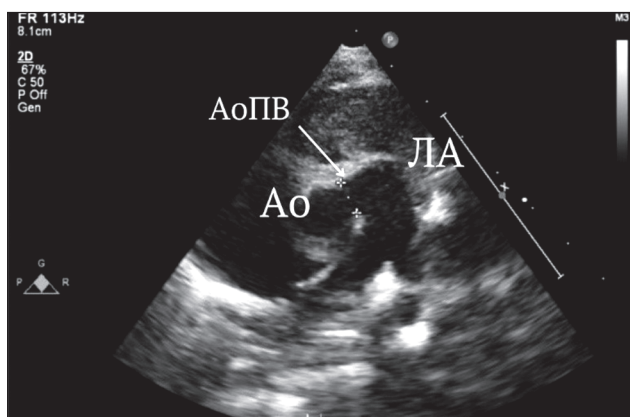
У випадках, коли встановлений діагноз не пояснює тяжкість клінічного перебігу хвороби, потрібно проводити комп'ютерну томографію, як було і в нашому випадку.

Усі пацієнти з АоПВ вимагають негайної хірургічної корекції вади відразу після встановлення діагнозу, адже без неї 40–50 % пацієнтів помруть від застійної серцево-судинної недостатності протягом першого року життя, а ті, які вижили, будуть жити з високою легеневою гіпертензією [13].

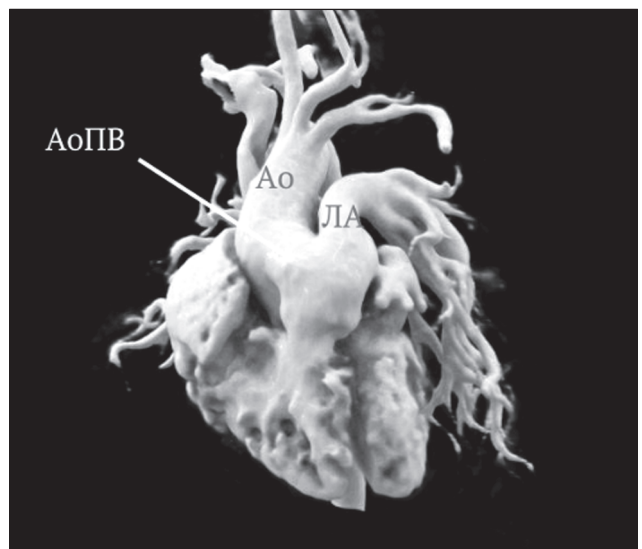
Gross та співавт. уперше провели хірургічну корекцію АоПВ через лівий торакальний доступ ще в 1952 році [14].

Wright та співавт. опублікували свої результати першого трансортального закриття АоПВ під час операції зі штучним кровообігом у 1968 [15], а Deverall та співавт. описали хірургічну корекцію АоПВ із накладанням латки [16].

Усіх пацієнтів було вчасно й успішно прооперовано з використанням хірургічної латки. Сьогодні малі чи резидуальні дефекти закривають транскатетерним шляхом. Закриття АоПВ як хірургічним, так і мініінвазивним шляхом може мати такі ускладнення, як сте-



**Рисунок 4. Ехокардіографія. Висока парастернальна позиція — II міжребер'я зліва. Візуалізовано коротку вісь Ао та довгу вісь ЛА, а також дефект аортолегеневої стінки — аортопультмональне вікно 7 мм**



**Рисунок 5. Комп'ютерна томографія. Аортопультмональне вікно 7 мм**

ноз висхідної аорти чи легеневої артерії або залишкові дефекти, що вимагає постійного подальшого спостереження в дитячого кардіолога.

## Висновки

АоПВ — рідкісна вроджена вада серця, що часто поєднується з іншими вродженими вадами серця. У більшості пацієнтів з аортопульмональним вікном розвиваються виражені клінічні ознаки серцевої недостатності та легеневої гіпертензії відразу після народження.

Більшість АоПВ діагностується за допомогою ехокардіографії, проте в окремих випадках діагностика АоПВ може становити труднощі навіть під час найбільш прискіпливого обстеження.

Лікаря повинні насторожувати висока легенева гіпертензія та дилатовані камери серця, які неможливо клінічно пояснити, у такому випадку потрібні такі додаткові методи обстеження, як комп'ютерна томографія.

У випадку наявності асоційованої патології існує загроза пропустити АоПВ, особливо якщо вже діагностована вада пояснює клінічні прояви.

Вчасна діагностика й хірургічна корекція є вкрай важливими, тому ретельне рутинне сканування ділянки перехресту аорти та ЛА є виправданим під час кожного ехокардіографічного обстеження.

Хірургічне лікування забезпечує повну корекцію вади і має низький рівень післяопераційних ускладнень за умови відсутності складної асоційованої патології.

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

**Інформація про фінансування.** Автори заявляють про відсутність фінансової підтримки.

**Інформація про внесок кожного автора.** Мальська А.А. — аналіз отриманих даних, написання тексту; Куриляк О.Б. — концепція і дизайн статті; Ялинська Т.А., Стогова О.В. — збирання й обробка клінічних даних.

## Список літератури

1. Elliotson J. Case of malformation of the pulmonary artery and the aorta. *Lancet*. 1830. 1. 247-51.
2. Anderson R., Cook A., Brown N., Henderson D., Chaudhry B., Mohun T. Development of the outflow tracts with reference to aortopulmonary windows and aortoventricular tunnels. *Cardiology in the Young*. 2010. 20(S3). 92-99.

3. Tiraboschi R., Salomone G., Crupi G., Manasse E., Salim A., Carminati M. et al. Aortopulmonary window in the first year of life: Report on 11 surgical cases. *Ann. Thorac. Surg.* 1988. 46. 438-41.

4. Richardson J.V., Doty D.B., Rossi N.P., Ehrenhaft J.L. The spectrum of anomalies of aortopulmonary septation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1979. 78. 21-7.

5. Berry T.E., Bharati S., Muster A.J., Idriss F.S., Santucci B., Lev M. et al. Distal aortopulmonary septal defect, aortic origin of the right pulmonary artery, intact ventricular septum, patent ductus arteriosus and hypoplasia of the aortic isthmus: A newly recognized syndrome. *Am. J. Cardiol.* 1982. 49. 108-16.

6. Redington A.N., Rigby M.L., Ho S.Y., Gunthard J., Anderson R.H. Aortic atresia with aortopulmonary window and interruption of the aortic arch. *Pediatr. Cardiol.* 1991. 12. 49-51.

7. Shore D.F., Ho S.Y., Anderson R.H., de Leval M., Lincoln C. Aortopulmonary septal defect coexisting with ventricular septal defect and pulmonary atresia. *Ann. Thorac. Surg.* 1983. 35. 132-7.

8. Duca V., Sullioti G., Maggio C., Corsello G. Transposition of the great arteries and aortopulmonary window in the same patient: Clinical report and follow-up. *Pediatr. Cardiol.* 2002. 23. 474-5.

9. Mori K., Ando M., Takao A., Ishikawa S., Imai Y. Distal type of aortopulmonary window. Report of 4 cases. *Br. Heart J.* 1978 Jun. 40(6). 681-9.

10. Tkebuchava T., von Segesser L.K., Vogt P.R., Bauersfeld U., Jenni R., Künzli A. et al. Congenital aortopulmonary window: Diagnosis, surgical technique and long-term results. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1997. 11. 293-7.

11. Kiran V.S., Singh M.K., Shah S., John C., Maheshwari S. Lessons learned from a series of patients with missed aortopulmonary windows. *Cardiol. Young*. 2008 Oct. 18(5). 480-4. doi: 10.1017/S1047951108002588. Epub 2008 Jul 21. PMID: 18638421.

12. Eidem B.W. Echocardiography in Pediatric and Adult Congenital heart Disease. In: P.W. O'Leary, F. Cetta. 2nd edition. Rochester, Minnesota: Wolters Kluwer, 2016. 364-373.

13. Jacobs J.P., Quintessenza J.A., Gaynor J.W., Burke R.P. Mavroudis Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Aortopulmonary window. *Ann. Thorac. Surg.* 2000. 69 (4 Suppl.). S44-9.

14. Gross R.E. Surgical closure of an aortic septal defect. *Circulation*. 1952. 5. 858-63.

15. Wright J.S., Freeman R., Johnston J.B. Aorto-pulmonary fenestration. A technique of surgical management. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1968. 55. 280-3.

16. Deverall P.B., Lincoln J.C., Aberdeen E., Bonham-Carter R.E., Waterston D.J. Aortopulmonary window. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1969. 57. 479-86.

Отримано/Received 26.03.2023

Рецензовано/Revised 09.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 12.04.2023 ■

### Information about authors

Malska A.A., Danylo Halytsky National Medical University, Lviv, Ukraine  
 Kuryliak O.B., National Children Specialized Hospital "OHMATDYT", Kyiv, Ukraine  
 Yalynska T.A., Center of Pediatric Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine  
 Stogova O.V., Center of Pediatric Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**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 article has no financial support.

**Authors' contribution.** A.A. Malska — analysis of the obtained data, writing the text; O.B. Kuryliak — concept and design of the study; T.A. Yalynska, O.V. Stogova — collection and processing of clinical data.

A.A. Malska<sup>1</sup>, O.B. Kuryliak<sup>2</sup>, T.A. Yalynska<sup>3</sup>, O.V. Stogova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup>National Children's Specialized Hospital "OHMATDYT", Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### **Congenital heart defect — aortopulmonary window: diagnostic features in infants**

**Abstract.** Aortopulmonary window (APW) is a congenital heart defect characterized by the presence of an abnormal connection between the pulmonary artery and the proximal part of the aortic arch directly above the level of the semilunar valves. It is one of the rarest cardiac defects (frequency of 0.2–0.6 %). APW occurs as an isolated cardiac lesion or in association with other anomalies such as coarctation of the aorta, interrupted aortic arch, tetralogy of Fallot, and atrial septal defect or patent ductus arteriosus. Treatment of APW comprises surgical correction of the defect, which should be performed immediately after diagnosis in order to

prevent the development of pulmonary hypertension. Postoperative complications after surgical correction of APW occur rarely and depend on the association of this defect with other congenital heart defects, especially with an interrupted aortic arch. In this article, we present a retrospective analysis of patients with APW for 2003–2022, who were examined at the Lviv Regional Children's Hospital OHMATDYT, and 2 clinical cases of APW in 2- and 10-month-old boys.

**Keywords:** congenital heart defect; aortopulmonary window; echocardiography; children



K.K. Hodiatska<sup>1</sup>, T.K. Mavropulo<sup>1</sup>, T.A. Bordii<sup>1</sup>, S.V. Alifanova<sup>1</sup>, V.F. Doroshenko<sup>2</sup>,  
L.M. Cherhinets<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>City Children's Clinical Hospital 6, Dnipro, Ukraine

## Atypical hemolytic uremic syndrome: a pediatric case report

**Abstract. Background.** Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is an extremely rare but life-threatening disorder in children since it may cause acute kidney injury. Patients with aHUS are at risk of recurrence. Hence, in this paper, we present a case of a 9-year-old boy with aHUS relapse. The child was admitted to the emergency department on the fifth day of illness with main complaints of facial puffiness and decreased urine output. Based on the medical history, the patient developed the second episode of aHUS after 6 years of complete recovery from the first episode. There was no preceding diarrheal illness, instead, the clinical manifestation of both aHUS episodes was triggered by a respiratory tract infection. The results of diagnostic studies performed during the first episode of aHUS were as follows: stool tests for *Escherichia coli* and Shiga toxins were negative; a complement assay showed no abnormalities; ADAMTS13 activity and anti-complement factor H antibodies were normal. The results of the kidney ultrasonography and biopsy were consistent with the diagnosis. Family history was remarkable for aHUS in a younger sibling confirmed by molecular genetic testing, in particular, a pathogenic variant in the *CD46/MCP* (membrane cofactor protein) gene in the heterozygous state has been identified. Physical examination revealed paleness, facial swelling, moderate hypertension, and oliguria. Laboratory findings demonstrated hemolytic anemia, thrombocytopenia, significant azotemia, a severe reduction in the glomerular filtration rate, a high level of aspartate aminotransferase, insignificant electrolyte imbalance, and proteinuria. Supportive treatment included fluid and electrolyte management, fresh frozen plasma, furosemide, and dexamethasone. The child commenced acute hemodialysis due to severe acute kidney injury. **Conclusions.** A recurrence of aHUS is characterized by severe renal failure requiring acute hemodialysis. Viral infections are potential triggers of aHUS. A relapsing course of the disease and a family history of aHUS indicate the importance of genetic screening, as familial aHUS should be considered.

**Keywords:** atypical hemolytic uremic syndrome; children; relapse

### Introduction

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare thrombotic microangiopathy characterized by hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury. The current prevalence of aHUS among children remains unclear. Based on available studies, the annual incidence rate ranges between 0.26 and 0.75 per one million [1], and the age of onset varies from the neonatal period to adulthood [2]. Cases of aHUS are not associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, but rather caused by dysregulation of the alternative complement pathway due to comple-

ment gene mutations or anti-complement factor H (CFH) autoantibodies [3, 4]. Pediatric aHUS patients frequently experience relapse. Abnormal kidney function tests are one of the major laboratory findings. Renal involvement ranges from hematuria and proteinuria to severe renal failure [5]. Clinical manifestation of aHUS episodes is most commonly preceded by viral infections [6]. Progression of renal impairment to end-stage renal disease occurs in 50–60 % of patients [2, 7]. The diagnosis of aHUS is basically made after excluding Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, thrombotic thrombocytopenic purpura, and secondary he-

molitic uremic syndrome associated with systemic diseases [8]. Besides clinical and laboratory features, examination of patients with aHUS includes biochemical assessment of the complement alternative pathway, determination of anti-CFH antibodies, and the last step is genetic screening [5, 9]. However, the capacity for genetic screening in most developing countries is limited [8].

Initial management of aHUS patients is usually based on clinical presentation and available laboratory studies because complement assay and genetic analysis take a longer time to be completed [5, 8]. Plasma therapy still remains the mainstay of management for aHUS since up-to-date treatment options (e.g., eculizumab, ravulizumab) may not be available in resource-limited countries [2–4].

Atypical HUS can be sporadic or familial. Familial aHUS accounts for about 20 % of all cases and should be recognized in the presence of aHUS in at least two members of the same family with diagnoses at least 6 months apart. Genetic abnormalities in complement genes are found in approximately 70 % of patients [10]. Hence, in this paper, we present a case of a 9-year-old boy diagnosed with a second episode of aHUS triggered by a viral infection and associated with a family history of aHUS. This case is significant due to its rarity and therefore may help improve understanding of the course of the disease and analyze available diagnostic and therapeutic options.

## Case report

A 9-year-old male presented to the emergency department with facial puffiness and reduced urine output. Five days prior to admission, he developed a fever of 38.3 °C, dry cough and sore throat. Three days prior to admission, dark urine appeared; the boy was seen by a nephrologist in the outpatient department, rehydration therapy and ibuprofen were recommended. Despite this management, his condition worsened due to a gradual decrease in urine output and therefore he was admitted to our City Children's Hospital.

Based on his medical history, the child first experienced aHUS accompanied by mild renal involvement (maximum serum creatinine of 155 µmol/L) at the age of 3 years. Initial symptoms were also preceded by an upper respiratory tract infection; no diarrheal illness was noted at that time. Besides the classic triad of symptoms, the diagnosis of aHUS was based on the following results: stool assay for enterohemorrhagic *Escherichia coli* PCR and Shiga 1 and 2 toxins showed negative results; significant non-selective glomerular proteinuria of 2212 mg/m<sup>2</sup>/day; kidney ultrasound revealed bilateral increased parenchymal echogenicity with diminished corticomedullary differentiation; renal biopsy showed thrombotic microangiopathy and acute tubular necrosis. Complement analysis included functional assay (total hemolytic complement (CH50) and complement alternative pathway (AP50)), quantification of complement components and regulators (complement C3, C4 plasma levels, CFH and complement factor I (CFI)). However, complement anomalies were not detected. Anti-CFH antibodies and ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13) activity were normal. Supportive treatment resulted in a significant improvement in kidney function tests, urine protein excretion decreased to

215 mg/m<sup>2</sup>/day. A low dose of ramipril was recommended for subsequent treatment. The patient has not had recurrent symptoms of renal impairment and hemolysis for 6 years. Apart from that, he had no underlying diseases.

Family history showed that the brother of our patient, who is one year younger, developed an episode of aHUS at the age of 5 years. Molecular genetic analysis of a younger sibling demonstrated that he carried the pathogenic splice site variant c.286+2T>G p. (Lys49\_Arg96del) in the CD46/MCP (membrane cofactor protein) gene in the heterozygous state.

On admission, the boy appeared pale and edematous. His level of consciousness was 15 points on Glasgow Coma Scale. Pupils were equally round and reactive to light. Meningeal signs were negative. There was no jaundice or petechial rash. His body temperature was normal, weight was between the 50<sup>th</sup> and 85<sup>th</sup> percentile. Vital signs: body temperature 36.8 °C, respiratory rate 18/min, heart rate 78/min, blood pressure 130/80 mmHg, oxygen saturation 96–98 % on room air. Capillary refill time was less than 2 seconds. Cardiac, pulmonary, and abdominal findings were unremarkable. Urine output was 100–120 ml/24 h.

Baseline workup revealed a hemoglobin level of 95 g/L, a hematocrit value of 29 %, a platelet count of 115 × 10<sup>9</sup>/L, a creatinine level of 905.7 µmol/L, an elevated blood urea nitrogen (BUN) of 138.8 mmol/L, and a high aspartate aminotransferase (AST) level of 136.2 U/L. Peripheral blood smear showed schistocytes. Blood pH, serum potassium, sodium, and ionized calcium levels were 7.3; 4.28; 128.3, and 0.67 mmol/L, respectively. Prothrombin and partial thromboplastin time were 14.3 and 22.2 seconds, respectively, and the international normalized ratio was 1.40. A urinalysis revealed red blood cells of 5–6/hpf, single granular casts, and protein of 1.85 g/L. C-reactive protein was 6 mg/L. Indirect Coombs test was negative. The results of laboratory studies were summarized in Table 1. The electrocardiogram revealed a prolonged QT interval. Echocardiography was unremarkable, whereas renal ultrasonography showed slightly enlarged, hyperechogenic kidneys. No enterohemorrhagic *Escherichia coli* was detected by culture later on.

Considering the aforementioned, the patient was diagnosed with aHUS (second episode) and managed symptomatically with adequate hydration (intravenous sterofundin ISO, oral rehydration solution), infusion of fresh frozen plasma (FFP), furosemide, dexamethasone, and lactulose. On the second day of admission, we transferred the patient to another hospital capable of initiating acute hemodialysis (HD) due to marked azotemia, oliguria (urine output was 0.2 ml/kg/h), and GFR below 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. The patient's condition gradually improved with the normalization of renal function tests, urinalysis and complete blood count. We recommended genetic testing of the patient.

## Discussion

The present case demonstrates the child with a severe relapse of aHUS. The hallmark of the second aHUS episode was severe acute kidney injury requiring acute HD. In addition to renal impairment, hemolytic anemia, thrombocytopenia, and a negative Shiga toxin-producing *Escherichia coli* culture represented the diagnostic criteria for aHUS.

Also, moderate hypertension was present. In recent years, the term aHUS has been used to designate complement-mediated HUS caused by dysregulation of the alternative complement pathway due to pathogenic genetic variants or antibodies to components or regulatory factors in this pathway [4, 11]. However, causes of aHUS may also include in-born errors of cobalamin C metabolism and diacylglycerol kinase epsilon gene mutations [12]. HUS linked to autoimmune diseases, transplantation, malignancies, or certain drugs is often defined as secondary, mainly non-relapsing form of HUS [8, 13]. Thus, it has been proposed to apply the term aHUS to patients without coexisting diseases [14]. In the pediatric group, aHUS accounts for 5–10 % of all HUS cases [3]. Generally, aHUS should be distinguished from thrombotic thrombocytopenic purpura by evaluating ADAMTS13 activity. Patients with thrombotic thrombocytopenic purpura have abnormally low ADAMTS13 activity (usually must be < 10 % of normal) in contrast to aHUS cases [5].

In our patient, both episodes of aHUS followed a respiratory illness. We did not routinely detect a pathogen since the child's respiratory symptoms had subsided by the time of admission. Several viral infections may induce clinical manifestation and relapse of aHUS, in particular Epstein-Barr virus, varicella, human immunodeficiency virus, influenza A virus, parvovirus B19, and Coxsackie virus [6, 8]. Moreover, recent studies have shown that the clinical symptoms of aHUS in children were triggered by influenza B virus and SARS-CoV-2 infection. Hence, influenza and COVID-19 vaccination may be beneficial to protect patients at risk [6, 7, 15, 16].

Primary investigation of the complement status of the patient was essential and aimed to identify complement-mediated HUS. Sridharan et al. recognized a decrease in both complement factor B (CFB) and CH50 as an important indicator to confirm the diagnosis [17]. However, in the present case, basic serological complement biomarkers (CH50,

AP50, C3, C4, CFH, CFI) as well as anti-CFH antibodies were unremarkable. Loirat et al. found that decreased C3 levels were observed in only 30–40 % of patients with aHUS and normal complement plasma levels (e.g., CFH or CFI) don't exclude a mutation in the corresponding gene. All patients with suspected aHUS should be tested for the presence of anti-CFH antibodies [14], although positive results have been reported in no more than 20 % of patients [18].

Nowadays, genetic screening plays a dominant role in diagnosing patients with aHUS in developed countries. Genetic variants in complement regulatory proteins (CFH, CD46/MPC, CFI, C3, CFB, thrombomodulin gene (THBD)) are present in 50–60 % of aHUS patients [7]. CFH and CD46/MPC variants appear to be the most common genetic abnormalities in patients with complement-mediated HUS and present in approximately 20–30 and 5–15 % of cases, respectively [19]. Notably, nine out of ten patients demonstrate a heterozygous state of genetic variants [12]. Prior research has reported an association between genetic abnormalities affecting the complement system and the clinical course, recurrence and outcome of aHUS. Patients with CD46/MCP mutations frequently experience relapses followed by a complete recovery. This category of patients generally has a normal serum C3 level and better long-run outcome, with about 30 % progressing to end-stage renal disease [14]. In contrast, children with the CFH pathogenic variant have a high incidence of recurrence with approximately a 60–80% rate of end-stage renal disease [2].

This case report highlights the importance of genetic testing, taking into account the current relapse of aHUS, a previous episode followed by a full recovery, and a positive family history of aHUS (a sibling has been diagnosed with aHUS associated with a heterozygous pathogenic variant in the CD46/MCP gene). In particular, the patient should undergo genetic analysis of the minimum set of genes, including CFH, CFI, CD46/MCP, CFB, THBD, complement factor H-related 1 and 5, and C3 [11]. Familial aHUS

**Table 1. Dynamics of the laboratory findings in the patient**

Laboratory data	1 <sup>st</sup> day	2 <sup>nd</sup> day	Normal range*
Hemoglobin, g/L	95	93	110–155
Platelet count, 10 <sup>9</sup> /L	115	126.4	150–450
White cell count, 10 <sup>9</sup> /L	4.5	3.85	4–10
ESR, mm/h	21	20	0–15
Blood glucose, mmol/L	4.7	4.45	3.3–5.5
Total protein, g/L	71.5	70.1	60–80
BUN, mmol/L	138.8	100.3	2.1–7.1
Serum creatinine, μmol/L	905.7	891.4	27–62
Total bilirubin, μmol/L	8.9	–	< 20.5
ALT, U/L	36.6	–	10–36
AST, U/L	136.2	–	15–40
GFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	7.95	8.1	≥ 90

**Notes:** \* – data from Engorn B., Flerlage J. *The Harriet Lane Handbook. 21<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2018;* ALT – alanine aminotransferase; ESR – erythrocyte sedimentation rate; GFR – glomerular filtration rate.

should be highly suspected in this case. Previous studies reported that siblings of aHUS patients are at a greater disease risk than parents, although any family member may be a healthy gene carrier [20]. The principal concern remains that genetic screening in developing countries might not be available immediately or be inaccessible at all.

Supportive therapy was provided to the patient as the mainstay of initial treatment for aHUS. Appropriate fluid and electrolyte management was based on careful clinical and laboratory assessment as mild hyponatremia and hypocalcemia were observed. Infusion of FFP is available worldwide and remains an important treatment for aHUS, even though some authors have indicated a lack of evidence for plasma therapy effectiveness in aHUS [2, 21]. Preferably, plasma therapy should be switched to eculizumab (a human anti-C5 monoclonal antibody) for subsequent therapy [14]. Eculizumab showed excellent efficacy in treating patients with CFH and CFI genetic variants and appeared to be a beneficial treatment for anti-CFH antibody-associated HUS [22]. According to the current recommendations, genetic screening results are not necessary to initiate treatment with eculizumab since patients with and without identified gene mutations in complement factors demonstrate similar response to this therapy [4]. However, eculizumab may not be widely accessible in resource-limited countries and therefore plasma therapy is often the best treatment option, in particular in the present case. And last but not least, in this case, acute HD was applied due to the continued deterioration of renal function. Fortunately, kidney function tests returned to normal values after discontinuation of HD.

## Conclusions

Pediatric aHUS is an extremely rare disorder that may have a relapsing course and lead to life-threatening acute kidney injury requiring renal replacement therapy. A child can remain asymptomatic between episodes even for some years. Most commonly, respiratory infections trigger the onset of aHUS episodes. Indeed, continuous follow-up is an important component of improving patient outcomes. Furthermore, timely access to medical care is critical, as any delay in seeking medical attention increases the likelihood of an unfavorable clinical course. Infusion of FFP is an effective available treatment for aHUS.

Comprehensive complement investigation is essential to identify potential complement anomalies, although a normal complement profile does not rule out the diagnosis of aHUS. Molecular genetic analysis to detect pathogenic variants in the genes associated with aHUS can be beneficial to a patient with repeated episodes and positive family history, not only to confirm the diagnosis but also for subsequent approaches to management. Familial aHUS may reasonably be presumed in this case, as two members of the same family are diagnosed with aHUS.

## References

1. Yan K., Desai K., Gullapalli L., Druyts E., Balijepalli C. *Epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome: a systematic literature review. Clin. Epidemiol.* 2020 Mar 12. 12. 295-305. doi: 10.2147/CLEP.S245642.

2. Noris M., Bresin E., Mele C., Remuzzi G. *Genetic atypical hemolytic-uremic syndrome. 2007 Nov 16. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.*
3. Gülhan B., Özalın F. *Hemolytic uremic syndrome in children. Turk. Arch. Pediatr.* 2021 Sep. 56(5). 415-422. doi: 10.5152/TurkArch-Pediatr.2021.21128.
4. Gurevich E., Landau D. *Pharmacological management of atypical hemolytic uremic syndrome in pediatric patients: current and future. Paediatr. Drugs.* 2023 Mar. 25(2). 193-202. doi: 10.1007/s40272-022-00555-6.
5. Afshar-Kharghan V. *Atypical hemolytic uremic syndrome. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2016 Dec 2. 2016(1). 217-225. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.217.
6. Mano L., Francisco T., Gaspar J., Pereira G., Santos R., Abranches M. *Influenza B-associated atypical hemolytic uremic syndrome. Port. J. Nephrol. Hypert.* 2022. 36(2). 80-83. doi: 10.32932/pjnh.2022.06.180.
7. Raina R., Vijayvargiya N., Khooblal A. et al. *Pediatric atypical hemolytic uremic syndrome advances. Cells.* 2021 Dec 18. 10(12). 3580. doi: 10.3390/cells10123580.
8. Bagga A., Khandelwal P., Mishra K. et al. *Hemolytic uremic syndrome in a developing country: Consensus guidelines. Pediatr. Nephrol.* 2019 Aug. 34(8). 1465-1482. doi: 10.1007/s00467-019-04233-7.
9. Angioi A., Fervenza F.C., Sethi S. et al. *Diagnosis of complement alternative pathway disorders. Kidney Int.* 2016 Feb. 89(2). 278-288. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.003.
10. Bu F., Borsa N., Gianluigi A., Smith R.J. *Familial atypical hemolytic uremic syndrome: a review of its genetic and clinical aspects. Clin. Dev. Immunol.* 2012. 2012. 370426. doi: 10.1155/2012/370426.
11. Joseph C., Gattineni J. *Complement disorders and hemolytic uremic syndrome. Curr. Opin. Pediatr.* 2013 Apr. 25(2). 209-215. doi: 10.1097/MOP.0b013e32835df48a.
12. Avila Bernabeu A.I., Cavero Escribano T., Cao Vilarino M. *Atypical hemolytic uremic syndrome: new challenges in the complement blockade era. Nephron.* 2020. 144(11). 537-549. doi: 10.1159/000508920.
13. Le Clech A., Simon-Tillaux N., Provôt F. et al. *Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. Kidney Int.* 2019 Jun. 95(6). 1443-1452. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.023.
14. Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G. et al. *An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr. Nephrol.* 2016 Jan. 31(1). 15-39. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8.
15. Kobbé R., Schild R., Christner M., Oh J., Loos S., Kemper M.J. *Case report — atypical hemolytic uremic syndrome triggered by influenza B. BMC Nephrol.* 2017 Mar 20. 18(1). 96. doi: 10.1186/s12882-017-0512-y.
16. Khandelwal P., Krishnasamy S., Govindarajan S. et al. *Anti-factor H antibody associated hemolytic uremic syndrome following SARS-CoV-2 infection. Pediatr. Nephrol.* 2022 Sep. 37(9). 2151-2156. doi: 10.1007/s00467-021-05390-4.
17. Sridharan M., Go R.S., Abraham R.S. et al. *Diagnostic utility of complement serology for atypical hemolytic uremic syndrome. Mayo Clin. Proc.* 2018 Oct. 93(10). 1351-1362. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.07.008.
18. Raina R., Mangat G., Hong G. et al. *Anti-factor H antibody and its role in atypical hemolytic uremic syndrome. Front. Immunol.* 2022 Aug 23. 13. 931210. doi: 10.3389/fimmu.2022.931210.
19. Waters A.M., Licht C. *aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. Pediatr. Nephrol.* 2011 Jan. 26(1). 41-57. doi: 10.1007/s00467-010-1556-4.



20. Ardissino G., Longhi S., Porcaro L. et al. Risk of atypical HUS among family members of patients carrying complement regulatory gene abnormality. *Kidney Int. Rep.* 2021 Mar 25. 6(6). 1614-1621. doi: 10.1016/j.ekir.2021.03.885.

21. Nester C.M., Barbour T., de Cordoba S.R. et al. Atypical aHUS: state of the art. *Mol. Immunol.* 2015 Sep. 67(1). 31-42. doi: 10.1016/j.molimm.2015.03.246.

22. Diamante Chiodini B., Davin J.C., Corazza F. et al. Eculizumab in anti-factor H antibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics.* 2014 Jun. 133(6). e1764-1768. doi: 10.1542/peds.2013-1594.

Received 02.04.2023

Revised 12.04.2023

Accepted 18.04.2023 ■

#### Information about authors

Kateryna Hodiatska, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: katerynahodiatska@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4881-4989>

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

Tina Bordii, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: tinabordii@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7828-5593>

Svitlana Alifanova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: svitdim@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9680-0234>

Volodymyr Doroshenko, MD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, City Children's Clinical Hospital 6, Dnipro, Ukraine; e-mail: vladimirshnk@gmail.com

Lina Cherhinet, MD, Medical Director of the City Children's Clinical Hospital 6, Dnipro, Ukraine; e-mail: lina.cherhinet@gmail.com

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

**Authors' contribution.** *Kateryna Hodiatska* — study and article design, data analysis and interpretation, writing the article; *Tetiana Mavropulo* — critical revision of the article, final editing of the manuscript; *Tina Bordii* — data analysis and interpretation, final editing of the manuscript; *Svitlana Alifanova* — data collection, writing the article; *Volodymyr Doroshenko, Lina Cherhinet* — data collection and analysis.

Годяцька К.К.<sup>1</sup>, Мавропуло Т.К.<sup>1</sup>, Бордій Т.А.<sup>1</sup>, Аліфанова С.В.<sup>1</sup>, Дорошенко В.Ф.<sup>2</sup>, Чергінець Л.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup>КНП «Міська дитяча клінічна лікарня № 6» ДМР, м. Дніпро, Україна

### Атиповий гемолітико-уремічний синдром: клінічний випадок у дитячому віці

**Резюме.** Атиповий гемолітико-уремічний синдром (аГУС) є надзвичайно рідкісним, але небезпечним для життя захворюванням у дітей через те, що може спричинити гостре пошкодження нирок. Пацієнти з аГУС мають ризик розвитку повторних епізодів. Отже, у цій статті ми представляємо випадок рецидиву аГУС у хлопчика 9 років. Дитина надійшла у відділення невідкладної допомоги на п'ятий день хвороби з основними скаргами на одутлість обличчя та зменшення виділення сечі. З анамнезу відомо, що в пацієнта розвинувся другий епізод аГУС через шість років після повного одужання від першого епізоду. Клінічні прояви обох епізодів аГУС були спровоковані інфекцією дихальних шляхів, гастроінтестинальні симптоми не відмічалися. Результати діагностичних досліджень, проведених під час першого епізоду аГУС, наступні: аналіз калу на *Escherichia coli* й токсини Shiga був негативним; дослідження комплементу не виявили порушень; активність ADAMTS13 і рівень антитіл до фактора Н комплементу були в нормі. Результати ультразвукового дослідження та біопсії нирок відповідали діагнозу. Сімейний анамнез характеризувався діагнозом аГУС у молодшого брата пацієнта,

що було підтверджено молекулярно-генетичним тестуванням, зокрема виявлено патогенний варіант у гені CD46/MCP (мембранний кофакторний блок) у гетерозиготному стані. При фізикальному обстеженні зафіксовано блідість, набряк обличчя, помірну артеріальну гіпертензію, олігурію. Лабораторно виявлено гемолітичну анемію, тромбоцитопенію, значну азотемію, різке зниження клубочкової фільтрації, високий рівень аспартатамінотрансферази, незначний електrolітний дисбаланс, протеїнурію. Підтримуюче лікування включало інфузійну терапію, використання свіжозамороженої плазми, фуросеміду й дексаметазону. Дитині розпочато гострий гемодіаліз унаслідок тяжкого гострого пошкодження нирок. **Висновки.** Рецидив аГУС характеризується тяжкою нирковою недостатністю, що потребує гострого гемодіалізу. Вірусні інфекції є потенційними тригерами аГУС. Повторний перебіг захворювання та позитивний сімейний анамнез вказують на важливість генетичного скринінгу, оскільки слід розглядати наявність сімейного аГУС.

**Ключові слова:** атиповий гемолітико-уремічний синдром; діти; рецидив



## Роль мікроРНК у розвитку захворювань печінки. Частина 2

**Резюме.** У науковому огляді висвітлено роль мікроРНК у розвитку захворювань печінки, а саме гепатоцелюлярної карциноми. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library. При розвитку гепатоцелюлярної карциноми підкреслена роль мікроРНК, які беруть участь у регуляції клітинного циклу, апоптозу, інвазії, метастазування, ангиогенезу. Науковці вважають, що втрата експресії miR-122 при раку печінки корелює з пригніченням печінкового фенотипу і збільшенням ризику розвитку метастазів. Зазначено, що розвиток гепатоцелюлярної карциноми супроводжується підвищенням рівня let-7, miR-26, miR-101 і зниженням концентрації miR-17-92, miR-181, miR-221 у сироватці крові, що може бути використано як критерії діагностики. МікроРНК miR-21 вважається типовою онкомікроРНК, і рівень циркулюючої miR-21 у периферичному руслі крові може служити потенційним біомаркером ранньої стадії розвитку гепатоцелюлярної карциноми. При гепатоцелюлярній карциномі відзначається низький вміст miR-34, що призводить до активації цикліну CCNE і збільшення проліферативного потенціалу, що сприяє гепатокарциногенезу. МікроРНК miR-34a чинить інгібуючий вплив практично на всі онкогенні клітинні процеси. Дослідники продемонстрували, що зміна спектра мікроРНК опосередкована первинною зміною генерації деяких кільцевих одноланцюгових РНК — циркулярних РНК. Отже, наукові дослідження останніх років підтверджують, що при розвитку гепатоцелюлярної карциноми мікроРНК беруть участь у регуляції клітинного циклу, апоптозу, інвазії, метастазування, ангиогенезу. Дослідники розглядають рівень miR-21 у сироватці крові як потенційний біомаркер ранньої стадії розвитку гепатоцелюлярної карциноми і вважають її типовою онкомікроРНК. МікроРНК miR-34a чинить інгібуючий вплив практично на всі онкогенні клітинні процеси при гепатоцелюлярній карциномі. Отже, мікроРНК відіграють дуже важливу роль у розвитку гепатоцелюлярної карциноми, є чинниками патогенезу, медикаментозна модуляція яких сприятиме підвищенню ефективності терапії, а їх рівні можуть бути використані як діагностичні й прогностичні критерії.

**Ключові слова:** мікроРНК; захворювання печінки; гепатоцелюлярна карцинома; огляд

### Вступ

Актуальність проблеми захворювань печінки у сучасній гастроентерології обумовлена значною їх поширеністю і можливістю переходу в органічну патологію. До найбільш поширених патологічних станів і захворювань печінки належать: печінкова недостатність, гепатити, алкогольна і неалкогольна жирова хвороба печінки, цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) [3–6, 18].

### Гепатоцелюлярна карцинома

Гепатоцелюлярна карцинома посідає третє місце в структурі летальних випадків ракових захворювань. Через несприятливий прогноз і високий ризик рецидиву з метастатичними ускладненнями обов'язковим є визначення ефективних, неінвазивних і специфічних біомаркерів, які могли б мати ранній прогностичний потенціал у діагностиці ГЦК [19]. Роль мікроРНК у канцерогенезі печінки надзвичайно складна; у дослі-

дженнях подані різні унікальні мікроРНК-профілі, що, цілком імовірно, вказує на гетерогенність ГЦК. При розвитку ГЦК мікроРНК беруть участь у регуляції клітинного циклу, апоптозу, інвазії, метастазування, ангиогенезу (табл. 1) [1, 2, 8, 13, 15, 16, 26, 29, 33].

У хворих з ГЦК відбувається зміна вмісту мікроРНК, які асоційовані з кожною патофізіологічною ланкою канцерогенезу (табл. 2).

Втрата експресії miR-122 при раку печінки корелює з пригніченням печінкового фенотипу і збільшенням ризику розвитку метастазів [28]. Також зазначено, що розвиток ГЦК супроводжується підвищенням рівня let-7, miR-26, miR-101 і зниженням концентрації miR-17-92, miR-181, miR-221 у сироватці крові. Вважають, що ці зміни вмісту мікроРНК можуть бути використані як критерії діагностики ГЦК [31].

Soon Sun Kim і співавт. [17] продемонстрували, що змінюється рівень miR-21, miR-26a, miR-29a-3p у тканині печінки і сироватці крові у хворих із ГЦК. Автори відзначили підвищення рівня експресії miR-21, зниження рівня експресії miR-26a і miRNA-29a-3p. МікроРНК miR-21 вважається типовою онкомікроРНК. МікроРНК miR-21 у клітинах ГЦК пригнічує експресію протеїну навігатора 3 (Navigator-3 — NAV-3) і фосфатаз, що пригнічують АКТ-асоційовані сигнальні шляхи і мітоген-активовану протеїнкіназу (Mitogen-activated protein kinase — MAPK), що призводить до посилення клітинної проліферації [32, 34]. Водночас miR-26a індукує зупинку клітинного циклу на фазі G1 у клітинах ГЦК людини за рахунок пригнічення експресії циклінів D2 і E2 [35], а miR-29a-3p пригнічує експресію мРНК секреторного кислого

**Таблиця 1. Патогенетичні процеси, пов'язані з гепатокарциногенезом і асоційовані з мікроРНК [11]**

Процес	МікроРНК	Мішень
Клітинний цикл і апоптоз	miR-199a/b-3p, miR-19a, miR-451, miR-138, miR-302b	CCND
	miR-1228, miR-221, miR-1228	p53
	miR-148a, miR-93, miR-216a/217, miR-21	PTEN
	miR-184, miR-24	SOX7
	miR-451, miR-148a-5p, miR-363-3p	c-MYC
	miR-133a, miR-105, miR-331-3p	AKT
	miR-125b, miR-224, miR-200	BCL-2
Інвазія і метастазування	miR-125b, miR-224	SMAD
	miR-200a	CTNNB1
	miR-29b	MMP-2
	miR-126-3p, miR-7	PIK3
Ангиогенез	miR-195, miR-146a	VEGF
	miR-302c, miR-26a	VEGFA
	miR-375, miR-302c	AEG-1

**Таблиця 2. Зміни концентрації мікроРНК при ГЦК [11]**

МікроРНК, що регулюють клітинний цикл і активність апоптозу клітин		МікроРНК, що регулюють інвазію і метастазування злоякісних клітин	
МікроРНК	мРНК-мішень	МікроРНК	мРНК-мішень
1	2	3	4
<i>Підвищення вмісту</i>			
miR-24	SOX7	miR-93	PTEN, CDKN1A
miR-34a	UFC1	miR-200	VASH2 CDC42, CDH1, PAK2, BCL-2
miR-93	PTEN, CDKN1A	miR-200a	CTNNB1
miR-105	AKT1	miR-216a/217	PTEN, SMAP7
miR-122	Gα12	miR-221	HDAC6
miR-125b	BCL-w, IL6R	miR-331-3p	AKT
miR-1269	FOXO1	miR-362-5p	CYLD
miR-133a	AKT, ERK	miR-657	TLE1
miR-138	CCND3		
miR-148a	PTEN		

**Закінчення табл. 2**

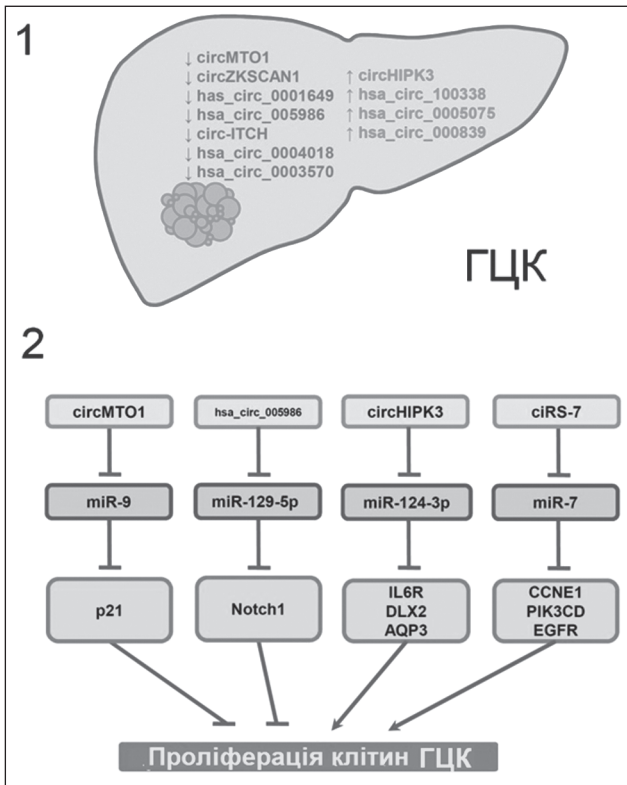
1	2	3	4
miR-184	SOX7		
miR-221	p53		
miR-497, miR-195	CCNE1, CDC25A, CCND3, CDK4		
miR-517a, miR-17c	PYK2		
miR-1228	p53	miR-329	BRD4
<i>Зниження вмісту</i>			
miR-19a	CCND1	miR-7	PIK3CD
miR125a-5p, miR-125b	SIRT7, SUV39H1	miR-122	KLF6
miR-129-5p	VCP	miR-195	IKK $\alpha$ , TAB3
miR-140	TGFBR1, FGF9	miR-224	CDC42, CDH1, PAK2, BCL-2
miR-141	HNF-3beta		
miR-199a/b-3p	CCNDD1		
miR-200a	CDK6		
miR-221	BMF		
miR-302b	EGFR, CCNA, CCND1, CDK2		
miR-371-5p	PRPF4B		
miR-383	APRIL		
miR-451	CCND1, c-MYC		

**Таблиця 3. Вплив представників сімейства miR-34 на основні патофізіологічні процеси, що визначають онкогенез [7]**

**Закінчення табл. 3**

МікроРНК-34	мРНК-мішень
1	2
<i>Індукція апоптозу</i>	
miR-34a	BCL2
miR-34a	Survivin
miR-34a	SIRT1
<i>Клітинний цикл</i>	
miR-34a, b, c	CDK4
miR-34a, b	CDK6
miR-34a, b, c	CCNE2
miR-34a	CCND1
miR-34b, c	c-MYC
miR-34a	N-MYC
miR-34a	E2F5
<i>Активация диференціювання клітин</i>	
miR-34a	SIRT6
miR-34a	LDHA
miR-34a	HK1
miR-34a	HK2
miR-34a	GP1
<i>Інгібування ЕМП</i>	
miR-34a	AXIN2

1	2
<i>Інгібування міграції та інвазії</i>	
miR-34a	AXL
miR-34a, b, c	MET
miR-34a/c	Fra-1
miR-34a	ARHGAP1
<i>Інгібування метастазування</i>	
miR-34a	CD44
<i>Інгібування росту клітин</i>	
miR-34a	Notch-2
miR-34a	YY1
miR-34a	PDGFRA
<i>Інгібування проліферації</i>	
miR-34b	CREB
miR-34a	DLL1
miR-34a, c	E2F3
<i>Інгібування WNT-сигнальної системи</i>	
miR-34a, b, c	WNT1
miR-34a, b, c	WNT3
miR-34a, b, c	LRP6
miR-34a, b, c	$\beta$ -Catenin
miR-34a	LEF1



**Рисунок 1. Вплив циркРНК на молекулярні механізми, що визначають проліферацію клітин при ГЦК: 1) підвищення (↑) і зниження (↓) рівнів циркРНК при ГЦК; 2) шляхи впливу циркРНК на проліферацію клітин ГЦК [23]**

протеїну SPARC (Secreted protein acidic and cysteine rich – SPARC), який підвищує рівень фосфорилування АКТ [36].

Вважають, що рівень циркулюючої miR-21 у периферичному руслі крові може служити потенційним біомаркером ранньої стадії розвитку ГЦК [14, 20].

У пацієнтів з різними типами раку спостерігається відсутність або різке зниження експресії miR-34a, що, цілком імовірно, обумовлено дефіцитом активності протеїну p53, який має здатність індукувати транскрипцію гена miR-34a [25]. При ГЦК відзначається низький вміст miR-34, що призводить до активації цикліну CCNE і збільшення проліферативного потенціалу, який сприяє гепатокарциногенезу [22]. МікроРНК miR-34a чинить інгібуючий вплив практично на всі онкогенні клітинні процеси (табл. 3) [12].

Науковці продовжують розкривати прогностичну роль мікроРНК як біомаркерів при ГЦК [21, 24]. Кілька мікроРНК є потенційними прогностичними маркерами (табл. 4). Показано, що miR-200с, miR-141 і miR-126, окремо або в комбінації, можуть бути використані для диференціальної діагностики первинної ГЦК з печінковими метастазами інших пухлин; а відношення експресії miR-205 до miR-194 може бути використано для диференціальної діагностики шлунково-кишкових пухлин і метастазів пухлин іншого генезу [10].

**Висновки**

Отже, наукові дослідження останніх років підтверджують, що при розвитку гепатоцелюлярної карциноми мікроРНК беруть участь у регуляції клітинного циклу, апоптозу, інвазії, метастазування, ангиогенезу. Зміни вмісту let-7, miR-21, miR-26, miR-26а, miR-29а-3р, miR-101, miR-17-92, miR-181, miR-221 можуть бути використані як критерії діагностики гепатоцелюлярної карциноми. Як потенційний біомаркер ранньої стадії розвитку гепатоцелюлярної карциноми виділяють рівень miR-21 у сироватці крові та вважають її типовою онкомікроРНК. МікроРНК miR-34а справляє інгібуючий вплив практично на всі онкогенні клітинні процеси при гепатоцелюлярній карциномі.

Отже, мікроРНК відіграють дуже важливу роль у розвитку гепатоцелюлярної карциноми, є чинниками

**Таблиця 4. Прогностичне значення змін вмісту мікроРНК при ГЦК [10]**

МікроРНК	Клінічне значення
<i>Зниження вмісту</i>	
Let-7	Розвиток раннього рецидиву
miR-26a	Низький рівень виживання
miR-101	Прогресування пухлини, несприятливий прогноз
miR-122	Збільшення ризику метастазування, розвиток раннього рецидиву
miR-199а-3р	Низький рівень виживання, розвиток раннього рецидиву
<i>Підвищення вмісту</i>	
miR-18	Несприятливий прогноз
miR-17-5р	Кілька пухлинних вузлів, скорочення загального виживання
miR-125а	Збільшення виживання
miR-155	Високий ризик рецидиву і несприятливий прогноз
miR-203	Сприятливий прогноз
miR-221	Розвиток раннього рецидиву, збільшення ризику метастазування
miR-372	Високий ризик наявності метастазів

патогенезу, медикаментозна модуляція яких сприятиме підвищенню ефективності терапії, а їх рівні можуть бути використані як діагностичні й прогностичні критерії.

**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 мікро-РНК 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 порушення моторно-евакуаторної функції желчного пухирця і їх значення в розвитку холелітиаза. *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: Друк Південь, 2017. 264 с.
5. 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>.
6. 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.
7. Agostini M., Knight R.A. miR-34: from bench to bedside. *Oncotarget*. 2014 Feb 28. 5(4). 872-81. doi: 10.18632/oncotarget.1825.
8. Barbato A., Piscopo F., Salati M., Reggiani-Bonetti L., Franco B., Carotenuto P. Micro-RNA in Cholangiocarcinoma: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Journal of Molecular Pathology*. 2022. 3(2). 88-103. <https://doi.org/10.3390/jmp3020009>.
9. Beg M.S., Brenner A.J., Sachdev J. et al. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs*. 2017 Apr. 35(2). 180-188. doi: 10.1007/s10637-016-0407-y.
10. Callegari E., Elamin B.K., Sabbioni S. et al. Role of microRNAs in hepatocellular carcinoma: a clinical perspective. *Onco Targets Ther*. 2013 Sep 2. 6. 1167-78. doi: 10.2147/OTT.S36161.
11. Chen E., Xu X., Liu R., Liu T. Small but Heavy Role: MicroRNAs in Hepatocellular Carcinoma Progression. *Biomed Res. Int*. 2018 May 22. 2018. 6784607. doi: 10.1155/2018/6784607.
12. Farooqi A.A., Fayyaz S., Shatynska-Mytsyk I. et al. Is miR-34a a Well-equipped Swordsman to Conquer Temple of Molecular Oncology? *Chem. Biol. Drug Des*. 2016 Mar. 87(3). 321-34. doi: 10.1111/cbdd.12634.
13. Guo L., Chen F. A challenge for miRNA: multiple isomiRs in miRNAomics. *Gene*. 2014 Jul 1. 544(1). 1-7. doi: 10.1016/j.gene.2014.04.039.
14. Guo X., Lv X., Ma Y., Chen L., Chen Y. Circulating miR-21 serves as a serum biomarker for hepatocellular carcinoma and correlated with distant metastasis. *Oncotarget*. 2017. 8. 44050-8. doi: 10.18632/oncotarget.17211.
15. Hozaka Y., Seki N., Tanaka T., Asai S., Moriya S. et al. Molecular Pathogenesis and Regulation of the miR-29-3p-Family: Involvement of ITGA6 and ITGB1 in Intra-Hepatic Cholangiocarcinoma. *Cancers*. 2021. 13. 2804. <https://doi.org/10.3390/cancers13112804>.
16. Kanthaje S., Makol A., Chakraborti A. Sorafenib response in hepatocellular carcinoma: MicroRNAs as tuning forks. *Hepatol. Res*. 2018 Jan. 48(1). 5-14. doi: 10.1111/hepr.12991.
17. Kim S.S., Cho H.J., Nam J.S. et al. Plasma MicroRNA-21, 26a, and 29a-3p as Predictive Markers for Treatment Response Following Transarterial Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J. Korean Med. Sci*. 2018 Jan 1. 33(1). e6. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e6.
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. Li S., Yao J., Xie M., Liu Y., Zheng M. Exosomal miRNAs in hepatocellular carcinoma development and clinical responses. *J. Hematol. Oncol*. 2018. 11. 54. doi: 10.1186/s13045-018-0579-3.
20. Liao Q., Han P., Huang Y. et al. Potential Role of Circulating microRNA-21 for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jun 26. 10(6). e0130677. doi: 10.1371/journal.pone.0130677.
21. Lin Q., Zhou C.R., Bai M.J., Zhu D., Chen J.W. et al. Exosome-mediated miRNA delivery promotes liver cancer EMT and metastasis. *Am. J. Transl. Res*. 2020 Mar 15. 12(3). 1080-1095. PMID: 32269736; PMCID: PMC7137059.
22. Pok S., Wen V., Shackel N. et al. Cyclin E facilitates dysplastic hepatocytes to bypass G1/S checkpoint in hepatocarcinogenesis. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2013 Sep. 28(9). 1545-54. doi: 10.1111/jgh.12216.
23. Qiu L.P., Wu Y.H., Yu X.F. et al. The Emerging Role of Circular RNAs in Hepatocellular Carcinoma. *J. Cancer*. 2018 Apr 12. 9(9). 1548-1559. doi: 10.7150/jca.24566.
24. Rangel G., Wanram S., Umemura T. Circulating Exosomal microRNAs as Prognostic Biomarkers in Cholangiocarcinoma: A Systematic Review. *Nanomedicine and Nanoscience Technology: Open Access*. 2021. 1(1). 1-4.
25. Saito Y., Nakaoka T., Saito H. microRNA-34a as a Therapeutic Agent against Human Cancer. *J. Clin. Med*. 2015 Nov 16. 4(11). 1951-9. doi: 10.3390/jcm4111951.
26. Shi T., Morishita A., Kobara H., Masaki T. The Role of microRNAs in Cholangiocarcinoma. *Int. J. Mol. Sci*. 2021. 22. 7627. <https://doi.org/10.3390/ijms22147627>.
27. Sohn W., Kim J., Kang S.H. et al. Serum exosomal microRNAs as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Exp. Mol. Med*. 2015 Sep 18. 47. e184. doi: 10.1038/emm.2015.68.
28. Szabo G., Bala S. MicroRNAs in liver disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2013 Sep. 10(9). 542-52. doi: 10.1038/nrgastro.2013.87.
29. Vande Lune P., Abdel Aal A.K., Klimkowski S. et al. Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, Treatment Algorithms, and Imaging Appearance after Transarterial Chemoembolization. *J. Clin. Transl. Hepatol*. 2018 Jun 28. 6(2). 175-188. doi: 10.14218/JCTH.2017.00045.
30. Wang J., Dan G., Zhao J. et al. The predictive effect of overexpressed miR-34a on good survival of cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2015 Sep 25. 8. 2709-19. doi: 10.2147/OTT.S84043.
31. Wang X.W., Heegaard N.H., Orum H. MicroRNAs in liver disease. *Gastroenterology*. 2012 Jun. 142(7). 1431-43. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.007.
32. Wang Z., Yang H., Ren L. MiR-21 promoted proliferation and migration in hepatocellular carcinoma through negative regulation of Navigator-3. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2015 Sep 4. 464(4). 1228-34. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.07.110.

33. Xu J., Li J., Zheng T.H. et al. *MicroRNAs in the Occurrence and Development of Primary Hepatocellular Carcinoma*. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2016 Sep-Oct. 25(5). 971-975. doi: 10.17219/acem/36460.

34. Yan H., Wang S., Yu H. et al. *Molecular pathways and functional analysis of miRNA expression associated with paclitaxel-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma cells*. *Pharmacology*. 2013. 92(3-4). 167-74. doi: 10.1159/000354585.

35. Zhou J., Ju W.Q., Yuan X.P. et al. *miR-26a regulates mouse hepatocyte proliferation via directly targeting the 3' untranslated region of*

*CCND2 and CCNE2*. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2016 Feb. 15(1). 65-72.

36. Zhu X.C., Dong Q.Z., Zhang X.F. et al. *microRNA-29a suppresses cell proliferation by targeting SPARC in hepatocellular carcinoma*. *Int. J. Mol. Med.* 2012 Dec. 30(6). 1321-6. doi: 10.3892/ijmm.2012.1140.

Отримано/Received 22.03.2023

Рецензовано/Revised 26.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 31.03.2023 ■

#### Information about authors

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

Veronika Babych, PhD, Assistant at the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: redact@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9261-9051>

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

A.E. Abaturov, V.L. Babych

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

### The role of microRNA in the development of liver diseases. Part 2

**Abstract.** The scientific review shows the role of miRNA in the development of liver diseases, namely hepatocellular carcinoma. To write the article, we have searched for information in the Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library databases. In the development of hepatocellular carcinoma, the role of miRNAs involved in the regulation of the cell cycle, apoptosis, invasion, metastasis, and angiogenesis is emphasized. Scientists believe that loss of miR-122 expression in liver cancer correlates with inhibition of the liver phenotype and increased risk of metastasis. It is noted that the development of hepatocellular carcinoma is accompanied by an increase in the level of let-7, miR-26, miR-101 and a decrease in the concentration of miR-17-92, miR-181, miR-221 in blood serum, which can be used as diagnostic criteria. MiR-21 is considered a typical onco-microRNA and the level of circulating miR-21 in peripheral blood can serve as a potential biomarker of the early stage of hepatocellular carcinoma. In hepatocellular carcinoma, a low content of miR-34 is noted, which leads to the activation of the cyclin E and an increase in the proliferative

potential, which favors hepatocarcinogenesis. MiR-34a has an inhibitory effect on almost all oncogenic cellular processes. The researchers demonstrated that the change in the microRNA spectrum is mediated by the primary change in the generation of some circular single-stranded RNAs — circular RNAs. Thus, scientific studies of recent years confirm that miRNAs in the development of hepatocellular carcinoma are involved in the regulation of the cell cycle, apoptosis, invasion, metastasis, angiogenesis. As a potential biomarker of the early stage of hepatocellular carcinoma, the researchers identify the level of miR-21 in blood serum and consider it a typical onco-microRNA. MiR-34a has an inhibitory effect on almost all oncogenic cellular processes in hepatocellular carcinoma. Therefore, microRNAs play a very important role in the development of hepatocellular carcinoma and can be used as diagnostic and prognostic criteria, and factors of pathogenesis whose medicinal modulation will contribute to increasing the effectiveness of therapy.

**Keywords:** microRNA; miRNA; miR; liver disease; hepatocellular carcinoma; review

**Для нотаток**

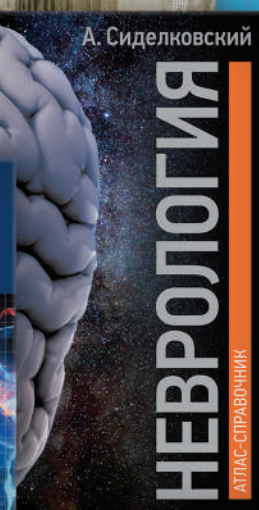
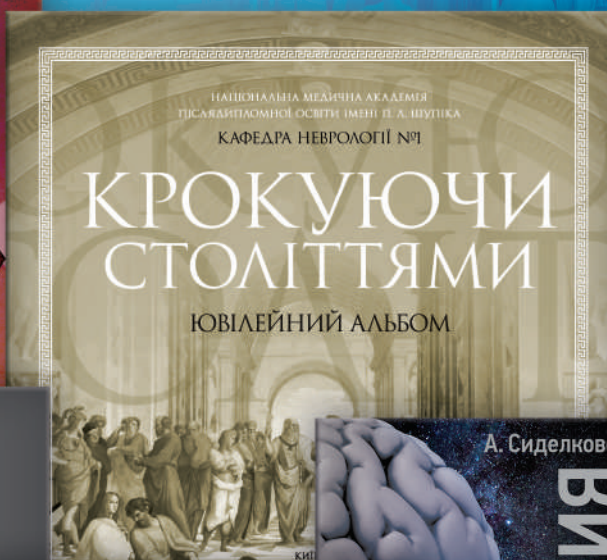




# АКСИМЕД

## НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

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



**АКСИМЕД**  
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

# ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

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



## ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ  
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055