

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 18, № 4, 2023

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 18, № 4, 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, № 4, 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, № 4, 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 23.12.2022 р. № 1166. Категорія А

Рекомендується до друку та до поширення
через мережу Інтернет рішенням ученої ради
Дніпровського державного медичного університету
від 25.05.2023 р., протокол № 10

Українською та англійською мовами
Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 21341-11141ПР.

Видано Міністерством юстиції України 09.06.2015 р.

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 11,39
Зам. 2023-сн-130. 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, № 4, 2023

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

Subscription index 95264 (in Ukraine)



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

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

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

Advertising and Drug Promotion Department
v_iliyna@ukr.net

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

Order of the MES from 23.12.2022 № 1166

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 25.05.2023, Protocol № 10

In Ukrainian and English

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

Folio 60x84/8. Printer's sheet 11.39.
Order 2023-ch-130. 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., Цемашко С.В., Логінова І.О., Кривоустов С.П., Шевцова Т.І., Ільїн О.В., Черній О.Ф., Гелескул Л.М., Голік О.В. Аналіз показників народжуваності, неонатальної захворюваності та смертності під час пандемії COVID-19 і воєнного стану в Україні.....	7
Абатуров О., Нікуліна А. Асоціації варіантів гена <i>GHRL</i> із розвитком ожиріння та метаболічних порушень у дітей.....	13
Марушко Ю.В., Хомич О.В. Чутливість і специфічність методу акустичної діагностики пневмонії пристроєм акустичного моніторингу «Trembita-Corona»	20
Аряев М.А., Сенківська Л.І. Небажані явища замісної терапії в дітей із дефіцитом гормону росту.....	25
Вакулєнко Л.І., Оболонська О.Ю., Неханевич О.Б., Голик В.А., Оболонська Т.О. Залежність функції м'язів верхніх кінцівок від перфузії при прогнозуванні ефективності реабілітації в посттравматичному періоді в дітей	29
Циунчик Ю.Г. Рання діагностика уражень гепатобілярної системи при муковісцидозі в дітей.....	35
Никитюк С.О., Левенець С.С., Климишук С.І., Мартинюк Л.П., Пивоварчук Д.С., Дяків О.Б., Габор Г.Г. Реабілітація хворих дітей з Лайм-артритом	41
Нечитайло Д.Ю., Нечитайло Т.А., Міхеєва Т.М. Особливості вегетативної регуляції та рівня тривожності в школярів з первинною артеріальною гіпертензією	49
Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С., Головка Т.О., Ніконова В.В., Бессонова І.М., Ахназарянц Е.Л., Фадєєва А.О. Коморбідність у дітей із ревматичними захворюваннями: огляд літератури та 10-річний досвід власних досліджень.....	55

Contents

Original Researches

<i>O.P. Volosovets, S.V. Tsemashko, I.O. Loginova, S.P. Kryvopustov, T.I. Shevtsova, O.V. Ilyin, O.F. Chernii, L.M. Helescul, O.V. Holik</i> Analysis of birth rate, neonatal morbidity, and mortality during the COVID-19 pandemic and martial law in Ukraine	7
<i>A. Abatur, A. Nikulina</i> Associations of <i>GHRL</i> gene variants with the development of obesity and metabolic disorders in children	13
<i>Yu. V. Marushko, O. V. Khomych</i> Sensitivity and specificity of the method of acoustic diagnosis of pneumonia using the acoustic monitoring device Trembita-Corona	20
<i>M. Aryayev, L. Senkivska</i> Adverse events of replacement therapy in children with growth hormone deficiency	25
<i>L. Vakulenko, O. Obolonska, O. Nekhanevych, V. Golyk, T. Obolonska</i> Association between upper extremity muscle function and perfusion in children for predicting the effectiveness of rehabilitation in the post-traumatic period.....	29
<i>Y.G. Tsyunchyk</i> The early diagnosis of hepatobiliary lesions in children with cystic fibrosis	35
<i>S.O. Nykytyuk, S.S. Levenets, S.I. Klymnyuk, L.P. Martynyuk, D.S. Pyvovarchuk, O.B. Dyakiv, G.G. Gabor</i> Rehabilitation of children with Lyme arthritis.....	41
<i>D. Yu. Nechytailo, T.A. Nechytailo, T.M. Mikhieieva</i> Peculiarities of autonomic regulation and anxiety level in schoolchildren with primary hypertension	49
<i>L.F. Bogmat, N.S. Shevchenko, T.O. Holovko, V.V. Nikonova, I.M. Bessonova, E.L. Akhnazariants, A.O. Fadiieva</i> Comorbidity in children with rheumatic diseases: literature review and 10-year experience of own research	55

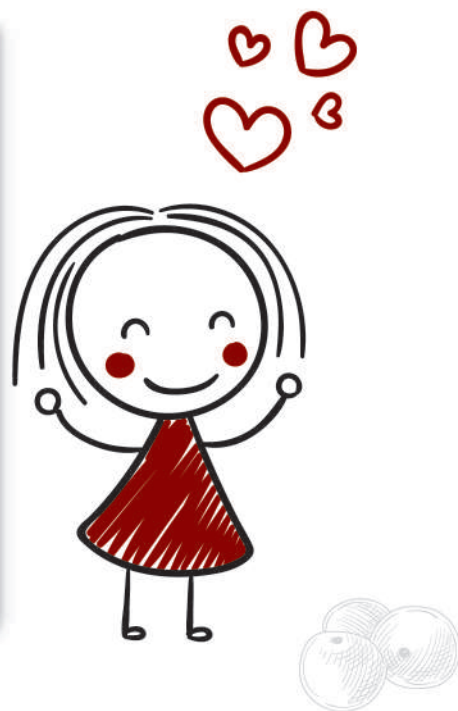
UroPak-36

УроПак-36®

СИРОП ДЛЯ ДІТЕЙ

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

Сила журавлини при ІСШ та циститі!



pH

Забезпечує кислотність сечі, несприятливу до E. Coli

Блокує адгезію E. Coli до слизової оболонки сечового міхура



Впливає на цілісність бактеріальних плівок^[1]



Для дітей від 3 років!

0%
alcohol

Не містить спирту



Приємний на смак



Приймається 1 р/д

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

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

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



2020 ВИБІР
2019 СПОЖИВАЧА
2018

2022 КОМПАНІЯ
2020 РОКУ
2019

ПІДПРИЄМСТВО
ГАРАНТ 2021

Лікарю, що практикує

*Бекетова Г.В., Волосовець О.П., Горячева І.П.,
Солдатова О.В., Назар О.В.*

Етичні стандарти в педіатрії:
хто такий «хороший педіатр»? 63

Огляд літератури

Боярчук О.Р., Павлишак В.В.

Гострий гепатит невідомої етіології у дітей:
аналіз можливих етіологічних чинників..... 70

Теоретична медицина

Абатуров О.Є., Бабич В.Л.

Роль мікроРНК у розвитку холангіопатій.
Частина 1..... 81

Practicing Physician

*H.V. Beketova, O.P. Volosovets, I.P. Horiacheva,
O.V. Soldatova, O.V. Nazar*

Ethical standards in pediatrics:
who is a "good pediatrician"? 63

Review of Literature

O.R. Boyarchuk, V.V. Pavlyshak

Acute hepatitis of unknown origin in children:
analysis of probable etiologies..... 70

Theoretical Medicine

A.E. Abaturov, V.L. Babych

The role of miRNAs in the development
of cholangiopathies. Part 1 81



Analysis of birth rate, neonatal morbidity, and mortality during the COVID-19 pandemic and martial law in Ukraine

Abstract. Background. Ukraine is currently experiencing a rapid decline in fertility due to the COVID-19 pandemic and martial law. The purpose was to study birth rate fluctuations and changes in the structure of early neonatal morbidity and mortality at Kyiv City Maternity Hospital 6 during the COVID-19 pandemic and martial law and to compare the obtained findings with national statistical data. **Materials and methods.** A retrospective analysis and assessment of birth rate fluctuations, early neonatal morbidity, and mortality were carried out for 2020–2022 using both the health care industry statistics and the data obtained from Kyiv City Maternity Hospital 6. **Results.** Increased morbidity and high psycho-emotional stress levels among pregnant women contributed to a more frequent occurrence of neonatal disorders associated primarily with intrauterine hypoxia and perinatal infection. The improvements in newborn care and concurrent reduction in the preterm birth rate at the maternity hospital providing level II perinatal care services have been associated with a decreased rate of early neonatal mortality over the past three years. **Conclusions.** The use of modern fetal monitoring technologies, the timely diagnosis and treatment of perinatal pathology, and improvements in the organization of newborn care help preserve child health and prevent mortality.

Keywords: COVID-19; newborns; morbidity; birth rate; mortality; martial law

Introduction

Over the past three years, the health care system of Ukraine, including obstetric and neonatal care facilities, has encountered serious challenges associated with an increased incidence of COVID-19 among the population and COVID-19 lockdown measures. The implementation of martial law caused widespread population migration, a gradual decline in the birth rate, ongoing psycho-emotional stress, etc., which exacerbated the situation [1, 2].

Pregnancy is one of the most critical periods in terms of morbidity and mortality due to physiological, endocrine, and immunological changes in a woman's body [3, 4]. With the onset of pregnancy, both the development of immune tolerance and the activation of pro-inflammatory changes are observed simultaneously. The activity of specific immune cells decreases, and the immunological profile shifts

from Th1 to predominantly Th2, while the level and activity of monocytes, dendritic cells, and polymorphonuclear cells increase. In general, pregnant women are not more susceptible to infectious diseases than non-pregnant women, but immunological changes can interfere with the body's ability to combat certain pathogens, which can contribute to disease severity. The severity of certain infections, such as influenza, herpes simplex, and viral hepatitis, increases as pregnancy progresses. The course of respiratory pathology also gets worse due to limited diaphragmatic movement and decreased tidal volume resulting from uterine growth [4, 5].

A severe acute respiratory syndrome was a typical manifestation of the coronavirus disease in 2020, which raised concerns about a higher risk of severe infection in pregnant women and potential negative effects on the fetus and newborn [6]. According to studies, pregnant women did not

have a higher prevalence of COVID-19 positive tests than the general population. However, pregnant women had a more severe course of the disease [6, 7]. Statistics show that during the pandemic, pregnant women suffering from COVID-19 required hospitalization at a rate of 31.5 % compared to 5.8 % for non-pregnant women. Pregnant women were significantly more often admitted to the intensive care unit and needed artificial lung ventilation [8]. If pregnant women are infected with COVID-19, the frequency of preeclampsia and preterm birth increases, as does the index of perinatal and neonatal morbidity and mortality [9].

Although there is a low rate of congenital infection among live-born babies whose mothers contracted COVID-19 during pregnancy, the frequency of small for gestational age babies and stillbirths rises as a result of inflammatory and vascular reactions from the placenta [10]. In addition, the risk of developing neurological dysfunctions, including convulsive disorders, increases in newborns after intrauterine contact with COVID-19 infection during the first and third trimesters of pregnancy [11].

One of the leading adverse factors affecting the course of pregnancy and childbirth during military aggression is stress. Pregnant women who experience high levels of stress are more likely to suffer complications, including preterm birth, placental dysfunction, preeclampsia, and intrauterine growth restriction [12].

The purpose was to study birth rate fluctuations and changes in the structure of early neonatal morbidity and mortality at Kyiv City Maternity Hospital 6 during the COVID-19 pandemic and martial law and to compare the obtained findings with national statistical data.

Materials and methods

A retrospective analysis and assessment of birth rate fluctuations, early neonatal morbidity, and mortality were carried out for 2020–2022 using both the health care industry statistics and the data obtained from Kyiv City Maternity Hospital 6, which is the clinical base of the Department of Pediatrics 2 of Bogomolets National Medical University.

Results and discussion

A three-year analysis of the birth rate at Kyiv City Maternity Hospital 6 revealed a consistent negative trend, with birth rates decreasing by about 20 % annually (Fig. 1).

These data support the general trend of declining national birth rates. The COVID-19 pandemic resulted in a

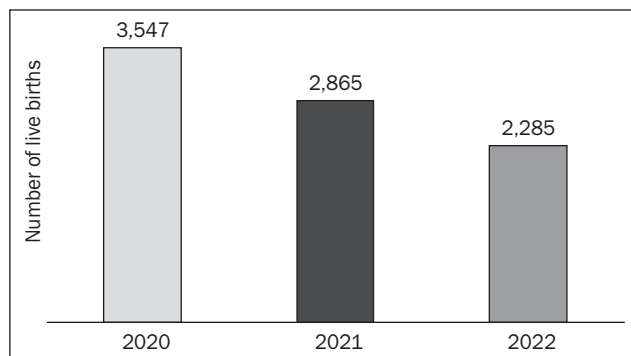


Figure 1. Birth rate dynamics at Kyiv City Maternity Hospital 6

more rapid birth rate reduction in Ukraine. An 8.1% fall in it was seen in 2021, when only 262,102 children were born in health care facilities of the Ministry of Health of Ukraine, down from 285,248 in 2020 [13]. According to state records, just 195,000 little Ukrainians were born between February and December 2022, which is a third fewer than during the same period in 2021 [14]. The full-scale military invasion of Ukraine by Russia is to blame for the population loss and migration dynamics.

It is well established that gestational age at birth has a significant impact on both perinatal morbidity and mortality, as well as mortality in children under the age of five. About a million children die worldwide annually from complications associated with preterm birth [15]. According to the WHO, the rate of preterm birth in different countries ranges from 5 to 18 % [16].

5.1 % of the live births at Kyiv City Maternity Hospital 6 in 2020 resulted in preterm births. Preterm births declined by 0.8 % in 2021 but increased by 0.3 % the following year. However, this rate is not high when compared to the WHO data [16] or data for Ukraine (out of the total number of live births, 16,099 infants weighing less than 2,500 g were born in 2020 (5.67 %), and 15,668 infants — in 2021 (6.01 %) [13]).

Depending on the severity of the condition, 7.8 % of all children required observation and treatment in the neonatal intensive care unit (NICU) in 2020. In 2021, this statistic saw a notable 1.3% rise and a further 0.1% increase under martial law.

In 2020, preterm newborns accounted for 63 % of all patients in the NICU. The proportion of preterm newborns in the NICU decreased to 44.6 % in 2021 and then increased to 49.5 % in 2022, which corresponded to the dynamics of the preterm birth rate at Kyiv City Maternity Hospital 6 (Fig. 2). The degree of a baby's morpho-functional immaturity affects the structure of their combined perinatal pathology [17]. In Ukraine, the overall morbidity of preterm newborns is 5.3 times higher than that of full-term newborns (835.6 versus 158.49 ‰, respectively) [2].

All low- or extremely low-birth-weight newborns were admitted to the NICU. In 2020, this group accounted for 3.3

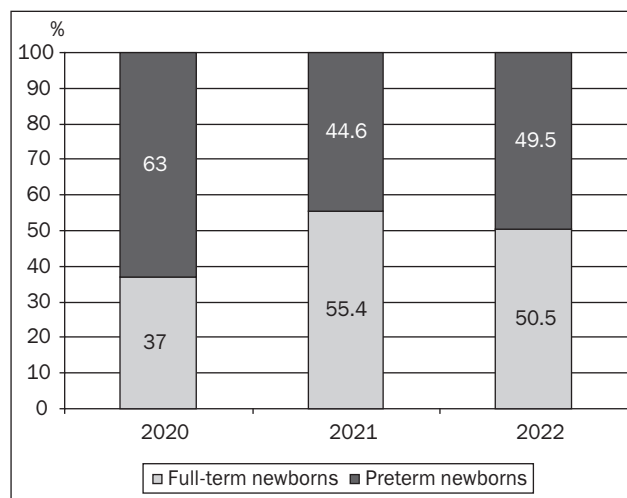


Figure 2. Dynamics of the distribution of newborns by gestational age in the NICU at Kyiv City Maternity Hospital 6

and 4 % of the total live births, respectively. In 2021, there was a more than 2-fold decrease in the proportion of newborns with a birth weight of 500–999 g (1.5 %), while those with a birth weight of 1,000–1,499 g (3.8 %) experienced a 0.2% decrease. In 2022, very low-birth-weight infants accounted for only 1.4 %, but there were no cases of extremely low-birth-weight newborns. According to the regionalization system, Kyiv City Maternity Hospital 6 is a health care facility that provides level II perinatal care services. Such dynamics within the hospital can be explained by the 2021 new regulation stating that most labouring women with a gestation period of up to 34 weeks and an anticipated fetal weight of up to 1,500 g should be referred to the level III perinatal care centre.

In the nosological structure of 2020, perinatal involvements of the central nervous system were most prevalent and determined the severity of a newborn's condition. They were mainly manifested by hypoxic-ischemic encephalopathy, including cerebral inhibition (14.4 ‰), cerebral excitation (0.8 ‰), convulsive disorders (1.4 ‰), intraventricular haemorrhages (1.1 ‰), and ventricular dilatation (1.1 ‰). Metabolic disorders were found to occur more frequently than other pathological conditions, particularly hypoglycemia (18.9 ‰) and unconjugated pathological hyperbilirubinemia (14.7 ‰), which can be observed in a variety of pathologies but are especially typical of preterm and low-body-weight newborns (4.2 ‰). The primary factors that contributed to respiratory failure in newborns were respiratory distress syndrome (4.2 ‰), respiratory distress associated with intrauterine hypoxia (2.5 ‰), and congenital pneumonia (2.0 ‰). The most common congenital malformations were represented by heart defects (2.0 ‰), followed by gastroschisis (0.6 ‰), lung malformations (0.3 ‰), omphalocele (0.3 ‰), spinal hernia (0.3 ‰), and anus atresia (0.3 ‰).

In 2021, the frequency of cerebral inhibition (18.5 ‰) rose by 4.1 ‰, cerebral excitation (5.6 ‰) by 4.8 ‰, convulsive disorders (2.1 ‰) by 0.7 ‰, and intraventricular hemorrhages (1.4 ‰) by 0.3 ‰, along with an increase in the birth asphyxia rate from 1.7 to 6.3 ‰. The obtained data reflect changes in the structure of perinatal involvements of the central nervous system. As a result of transient tachypnea (58.6 ‰) and congenital pneumonia (4.2 ‰), newborns had a significantly higher rate of diseases accompanied by respiratory failure, whereas the prevalence of respiratory distress syndrome declined to 3.8 ‰. At the same time, there was a 1.5-fold increase in the frequency of detection of hypoglycemia (27.9 ‰) and a 2.5-fold increase in unconjugated pathological hyperbilirubinemia (38.0 ‰), with a simultaneous increase in the percentage of low-birth-weight newborns to 6.3 ‰.

It should be noted that in 2021, compared to the previous year, there was an increase in the incidence of infectious diseases among newborns, including intrauterine infection with subsequent development of early-onset neonatal sepsis (2.4 ‰) by 1.3 ‰, congenital pneumonia (4.2 ‰) by 2.2 ‰, and necrotizing enterocolitis (4.9 ‰) by 2.9 ‰. The percentage of congenital heart defects grew to 3.5 ‰, while the rate of congenital lung defects remained at the same level as the previous year (0.3 ‰).

In 2022, respiratory failure (77.8 ‰), which developed mainly due to transient tachypnea (64.4 ‰) and congenital pneumonia (5.1 ‰), was the leading cause of morbidity among newborns. The occurrence of perinatal involvements of the central nervous system tended to decrease, including cerebral inhibition (15.5 ‰) by 3.0 ‰, cerebral excitation (3.7 ‰) by 1.9 ‰, convulsive disorders (1.4 ‰) by 0.7 ‰, intraventricular hemorrhages (0.4 ‰) by 1.0 ‰, with a simultaneous increase in the birth asphyxia rate (8.0 ‰) by 1.7 ‰. The incidence of hypoglycemia (32.5 ‰) and unconjugated pathological hyperbilirubinemia (32.1 ‰) remained high, while the rate of intrauterine growth restriction decreased to 2.8 ‰.

In the structure of infectious diseases, there was an increase in the occurrence of nervous system disorders concomitant with intrauterine infection (3.3 ‰) by 0.7 ‰ and congenital pneumonia (5.1 ‰) by 0.9 ‰, with a simultaneous decrease in the rate of necrotizing enterocolitis (2.8 ‰) by 2.1 ‰, i.e., a pathology developing in the post-natal period.

The frequency of detection of congenital heart defects decreased more than three times, to 0.9 ‰. One case of spinal hernia (0.4 ‰) and one case of congenital lung defect (0.04 ‰) were observed.

Analysis of the changes in the morbidity structure of newborns over the past three years indicates a significant increase in the incidence of perinatal involvements of the central nervous system and intrauterine growth restriction, which is most often associated with placental insufficiency, as well as perinatal infections in 2021 compared to the previous and following years, while maintaining a progressive increase in the frequency of asphyxia and intrauterine infection in 2022 (Fig. 3, 4).

The percentage of newborns who required artificial lung ventilation in the NICU changed from 15.3 % in 2020 to 10.4 % in 2021 and to 8 % in 2022, reflecting fluctuations in the incidence of respiratory disorders in very low- or extremely low-birth-weight newborns. In 2020, 8 % of the NICU patients received non-invasive respiratory support with a nCPAP machine. In 2021, that rate fell to 5.8 %, and it rose to 6.1 % in 2022. The dynamics of the overall rate and the ratio of categories of preterm newborns treated in this department can account for these changes (Fig. 5).

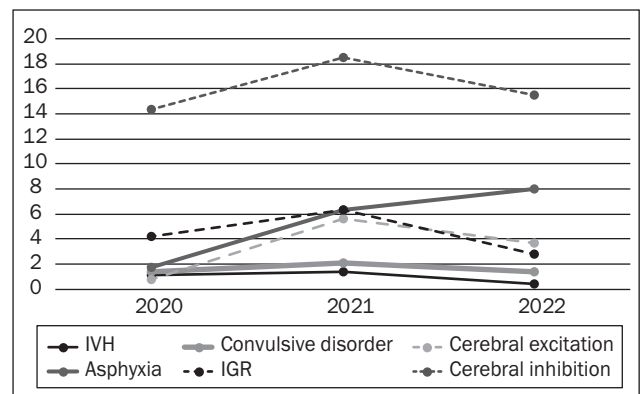


Figure 3. Dynamics of the frequency (%) of asphyxia, IGR, and perinatal involvement of the CNS in neonates who were born at Kyiv City Maternity Hospital 6

In 2020, the early neonatal mortality rate was 2.82 ‰. 70 % of those who died were preterm newborns with a gestational age of 23–25 weeks, extremely low birth weight, and signs of severe morpho-functional immaturity, one of which is the persistence of the germinal matrix. That is why intraventricular haemorrhages, which accounted for 60 % of cases, prevailed as the cause of mortality. Among other causes of death, asphyxia accounted for 20 % of cases, and congenital pneumonia and congenital heart defects each accounted for 10 % of cases.

In 2021, early neonatal mortality decreased to 2.6 ‰. Among babies who died in the early neonatal period, full-term newborns predominated, and the proportion of preterm newborns with extremely low birth weight and gestational age of 23–28 weeks reduced to 43 %. The causes of mortality in preterm newborns were intraventricular haemorrhages, multiple congenital malformations of the nervous and cardiovascular systems, and asphyxia, each accounting for 14.3 % of cases. At the same time, the cause of mortality in full-term newborns was exclusively associated with congenital pneumonia (57 % of cases), and one of the mothers suffered from COVID-19 during pregnancy.

In 2022, early neonatal mortality decreased to 0.4 ‰. Only one newborn with a gestational age of 28 weeks and a low birth weight died due to congenital lung defects.

According to the obtained findings, early neonatal mortality at Kyiv City Maternity Hospital 6 has decreased over

the past three years. In Ukraine, this indicator was 2.91 ‰ in 2020 and 2.96 ‰ in 2021 [13].

In 2020, there was a significant percentage of preterm newborns with very and extremely low birth weights and pronounced signs of morpho-functional immaturity, which resulted in a high incidence of intraventricular haemorrhages. The rates of preterm births and neonatal deaths fell in 2021. However, it should be noted that we observed a high mortality rate for congenital pneumonia in full-term newborns, which is associated with a significant risk of infection with COVID-19 during pregnancy.

Despite rising rates of birth asphyxia and congenital pneumonia in 2022, there was a further reduction in the early neonatal mortality rate. However, there was one case of congenital malformation-related death that requires additional attention and research (Fig. 6).

In 2020, 23.2 % of the NICU patients with severe perinatal pathology were transferred from Kyiv City Maternity Hospital 6 to other health care facilities for further treatment. In 2021, this indicator rose dramatically and reached 48.4 % due to an increase in the proportion of severe CNS damage manifestations and the number of perinatal infection cases.

In order to improve the quality of newborn care, the reorganization of the neonatology service was initiated at Kyiv City Maternity Hospital 6 in 2021. Its first stage included the establishment of a department of neonatal pathology, pediatrics, and rehabilitation with 15 beds. This allowed for a 31.9% reduction in the proportion of newborns transferred to other health care facilities in 2022 as compared to the previous year (Fig. 7).

To prevent the spread of infectious diseases in 2022, the Department of Infection Control (DIC) was opened at Kyiv City Maternity Hospital 6. Its main functions include the prevention of infectious diseases associated with the provision of health care, the introduction of the administration of antimicrobial drugs, epidemiological surveillance and keeping records of infectious diseases, the implementation of new clinical protocols for empiric antimicrobial therapy, conducting a retrospective audit of the compliance with the prescription of antimicrobial drugs, providing data on the consumption of antimicrobial drugs to public health institutions responsible for combating antimicrobial resistance, etc. A decrease in the incidence of postnatal infections, particularly necrotizing enterocolitis, can be regarded as one of the practical outcomes of the DIC's work. Catamnetic observation became available in 2021. A total of 360 children are currently undergoing it.

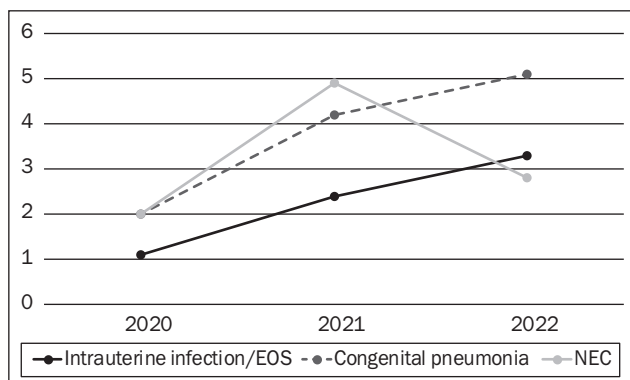


Figure 4. Dynamics of the frequency (%) of infectious pathology in neonates who were born at Kyiv City Maternity Hospital 6

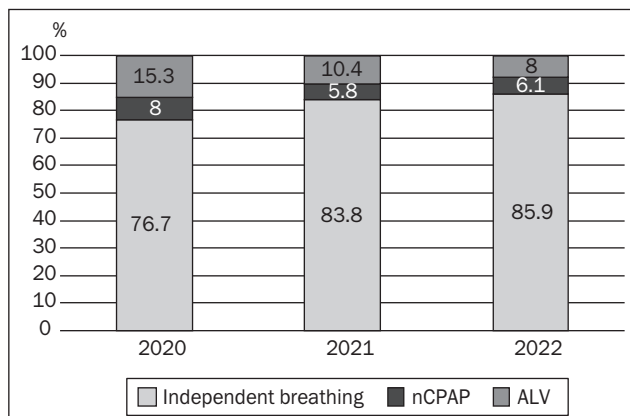


Figure 5. Dynamics of the share of each type of respiratory support for the NICU patients at Kyiv City Maternity Hospital 6

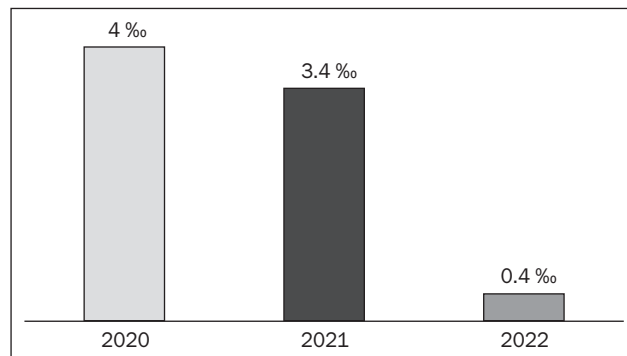


Figure 6. Dynamics of early neonatal mortality at Kyiv City Maternity Hospital 6

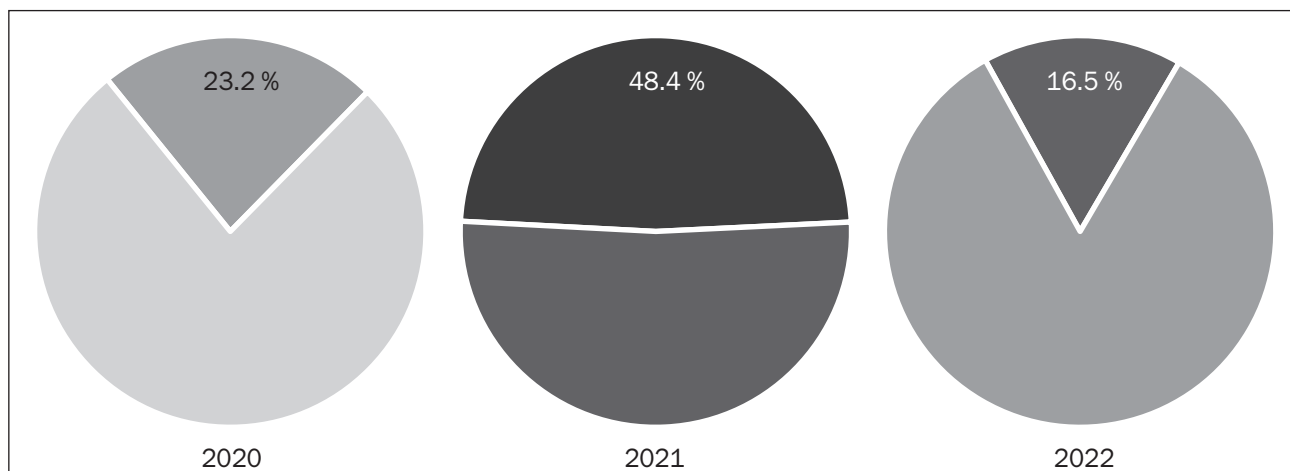


Figure 7. Dynamics of the proportion of newborns transferred from the NICU of Kyiv City Maternity Hospital 6 to other health care facilities

Despite the war, the introduction of expanded newborn screening in Ukraine (October 2022) will certainly have a positive effect on newborn health. It includes a comprehensive examination of newborns that allows for the detection of 21 rare hereditary and congenital diseases (previously, only four rare diseases could be detected).

Monitoring of the child's motor, cognitive, sensory, and socio-emotional functions as well as communication skills will help detect deviations in the child's development in time and take appropriate measures to promote the child's well-being. Pediatricians, neurologists, and ophthalmologists can identify potential developmental issues in children by assessing their health at the ages of 3, 6, 9, 12, 24, and 36 months using special scales and screenings recommended by the Ministry of Health of Ukraine. They can then offer the required medical assistance and rehabilitation.

Conclusions

The COVID-19 pandemic and ongoing Russia's full-scale aggression contributed to the negative dynamics of the birth rate at Kyiv City Maternity Hospital 6, as well as in Ukraine as a whole, between 2020 and 2022.

Neonatal morbidity underwent significant changes during the peak of the COVID-19 pandemic in 2021, while maintaining a progressive increase in certain nosological forms.

In order to reduce neonatal morbidity, it is necessary to ensure a high level of health care for pregnant women, mothers, and newborns, as well as raise public awareness of perinatal issues and risks.

The dynamics of early neonatal mortality rates at Kyiv City Maternity Hospital 6, as well as in Ukraine, indicate a positive tendency for 2020–2022. A decrease in the mortality rate could be related both to the improvements in newborn care and the reduction of preterm births through the use of high-tech methods of prolonging pregnancy and preventing death in the early neonatal period and the introduction of regionalization of perinatal care provision. Although the trend toward lower early neonatal mortality is generally regarded as positive, more research and action are still required to address this issue.

Improving the pediatric service of Kyiv City Maternity Hospital 6 by opening the department of neonatal patho-

logy, pediatrics, and rehabilitation, the department of infection control, and the catamnestic office, together with the introduction of expanded newborn screening, are important steps in providing high-quality newborn care.

References

1. Антупкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Камінська Т.М., Банадіга Н.В. та ін. Аналіз поширеності COVID-19 серед дитячого населення України в перший рік пандемії. *Здоров'я дитини*. 18(1). 1–5. doi: 10.22141/2224-0551.18.1.2023.1551.
2. Volosovets O.P., Abaturon A.E., Beketova G.V., Zabolotko V.M., Rudenko N.G. et al. Birth rate, perinatal mortality and infant mortality in Ukraine: evolution from 1991 to 2021 and current risks. *Zdorov'e rebenka*. 2022. 17(7). 6–16. doi: 10.22141/2224-0551.17.7.2022.1535.
3. Abu-Raya B., Michalski C., Sadarangani M., Lavoie P.M. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Front. Immunol.* 2020 Oct 7. 11. 575197. doi: 10.3389/fimmu.2020.575197.
4. Kourtis A.P., Read J.S., Jamieson D.J. Pregnancy and Infection. *N. Engl. J. Med.* 2014. 370. 2211–2218. doi: 10.1056/NEJMr1213566.
5. Narayan B., Nelson-Piercy C. Physiological Changes of the Immune System During Pregnancy. *Principles and Practice of Maternal Critical Care*. Chapter First Online: 26 November 2020. 201–213. doi: 10.1007/978-3-030-43477-9_15.
6. Overton E.E., Goffman D., Friedman A.M. The Epidemiology of COVID-19 in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2022. 65(1). 110–122. doi: 10.1097/GRF.0000000000000674.
7. Sutton D., Fuchs K., D'Alton M., Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N. Engl. J. Med.* 2020 May 28. 382(22). 2163–2164. doi: 10.1056/NEJMc2009316.
8. Ellington S., Strid P., Tong V.T., Woodworth K., Galang R.R. et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22 — June 7, 2020. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 26. 69(25). 769–775. doi: 10.15585/mmwr.mm6925a1.
9. Villar J., Ariff S., Gunier R.B., Thiruvengadam R., Rauch S. et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021 Aug 1. 175(8). 817–826. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.
10. DeBiasi R.L. Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 Effects at the Maternal-Fetal Interface. *J. Infect. Dis.* 2022 Mar 2. 225(5). 745–747. doi: 10.1093/infdis/jiac009.

11. Archuleta C., Wade C., Micetic B., Tian A., Mody K. Maternal COVID-19 Infection and Possible Associated Adverse Neurological Fetal Outcomes, Two Case Reports. *Am. J. Perinatol.* 2022 Sep. 39(12). 1292-1298. doi: 10.1055/a-1704-1929.

12. Берегуляк С.О., Якимчук Ю.Б., Берегуляк О.О. Вплив стресу на вагітність і пологи в умовах сьогодення. *Акушерство та гінекологія.* 2022. 2. 97-101. doi: 10.11603/24116-4944.2022.2.13458.

13. Заболотько В.М., Руденко Н.Г., Руденко О.В., Мельник М.М. Моніторинг стану здоров'я матері та дитини MATRIX-BABIES: аналіт.-стат. дов. 2020–2021. Київ: ДЗ Центр мед стат МОЗ України. 56.

14. One third less birth registrations in 11 months of 2022. Available from: <https://opendatabot.ua/analytics/birth-and-marriage-2022>

15. Perin J., Mulick A., Yeung D., Villavicencio F., Lopez G., Strong K.L. et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child. Adolesc. Health.* 2022. 6(2). 106-15. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00311-4.

16. Preterm birth, WHO, 14 November 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.

17. Костюкова Д.М., Шунько Є.Є., Бабінцева А.Г., Белова О.О. Аналіз перинатальної патології у передчасно народжених дітей з пароксизмальними станами. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 2020. 1(81). 13-19. doi: 10.15574/PP.2020.81.13.

Received 22.04.2023

Revised 16.05.2023

Accepted 21.05.2023 ■

Information about authors

O.P. Volosovets, Corresponding Member of the 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

S.V. Tsemashko, Director of the CNE "Kyiv City Maternity Hospital 6", Kyiv, Ukraine; e-mail: vrachcemachko@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0004-8673-5370>

I.O. Loginova, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: docirinaloginova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9903-7011>; Research ID: 4689338

S.P. Kryvopustov, MD, PhD, Professor of 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

T.I. Shevtsova, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: t_shevtsova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1884-5987>; Research ID: 4706336

O.V. Ilyin, Head of the Neonatal Intensive Care Unit with Post-Intensive Care Beds, CNE "Kyiv City Maternity Hospital 6", Kyiv, Ukraine; e-mail: doctor_illin@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0008-4819-0620>

O.F. Chernii, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: olenachernii@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2034-2115>; Research ID: ABQ-2949-2022; Scopus ID: 57549270900

L.M. Heleskul, PhD, Assistant Professor of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: geleskul90@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-8394-3116>

O.V. Holik, PhD, Associate Professor of the Department of Language Studies, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: elgolik88@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4073-0249>; Web of Science Researcher ID: ABB-8466-2020

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

Information about funding. The authors did not receive any financial support.

Волосовець О.П.¹, Цемашко С.В.², Логінова І.О.¹, Кривоустов С.П.¹, Шевцова Т.І.¹, Ільїн О.В.², Черній О.Ф.¹, Гелескул Л.М.¹, Голік О.В.¹

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

²КНП «Київський міський пологовий будинок № 6», м. Київ, Україна

Аналіз показників народжуваності, неонатальної захворюваності та смертності під час пандемії COVID-19 і воєнного стану в Україні

Резюме. Актуальність. Під час пандемії COVID-19 та воєнного стану народжуваність в Україні стала знижуватися швидкими темпами. **Мета дослідження:** вивчити та проаналізувати динаміку показників народжуваності, структури ранньої неонатальної захворюваності й смертності в КНП «Київський міський пологовий будинок № 6», порівнявши їх із загальнодержавними показниками, в умовах пандемії COVID-19 та воєнного стану. **Матеріали та методи.** Проведений ретроспективний аналіз й оцінка динаміки народжуваності, ранньої неонатальної захворюваності та смертності протягом 2020–2022 рр. за статистичними даними галузі охорони здоров'я та КНП «Київський міський пологовий будинок № 6». **Результати.** Підвищена захворюваність і посилення психоемоційного напруження серед вагітних призводили до

зростання частоти неонатальної патології, пов'язаної з внутрішньоутробною гіпоксією, а також з перинатальною інфекцією. Позитивною тенденцією є зниження рівня ранньої неонатальної смертності протягом останніх трьох років внаслідок удосконалення надання медичної допомоги новонародженим при одночасному зниженні питомої ваги передчасно народжених дітей у пологовому стаціонарі II рівня перинатальної допомоги. **Висновки.** Застосування сучасних технологій спостереження за станом плода, своєчасна діагностика й лікування перинатальної патології, удосконалення організації надання медичної допомоги новонародженим є важливими напрямками збереження життя та здоров'я дітей.

Ключові слова: COVID-19; новонароджені діти; захворюваність; народжуваність; смертність; воєнний стан

Associations of *GHRL* gene variants with the development of obesity and metabolic disorders in children

Abstract. Background. Single nucleotide variants (SNVs) of the ghrelin (*GHRL*) gene are accompanied by the production of a defective preproghrelin protein, which can lead to the development of obesity and metabolic disorders. The purpose was to study the associations of SNVs of the *GHRL* gene in children with the development of various obesity phenotypes. **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 metabolically unhealthy obesity (MUO). The control group ($n = 100$) included children with metabolically healthy obesity (MHO). Whole genome sequencing (CeGat, Germany) was performed in 31 children of the main group and 21 controls. Serum levels of interleukin- β were measured using a chemiluminescent immunoassay, interleukin-6 — by enzyme-linked immunosorbent assay (Synevo, Ukraine). **Results.** The association with the development of MUO was higher for the T allele of SNV rs696217 in healthy individuals ($t = 2.31$; $p < 0.05$) and obese patients ($t = 2.06$; $p < 0.05$). The GT genotype SNV rs696217 was associated with insulin resistance ($r = 0.40$; $p < 0.05$) in the MUO group and inversely correlated with levels of cholesterol ($r = -0.45$) and low-density lipoprotein cholesterol ($r = -0.39$) in children with MHO. The TA SNV rs4684677 genotype correlated with IL-6 levels ($r = 0.74$) in the MHO group and with IL- β ($r = 0.35$) in children with MUO, $p < 0.05$. Prevention of the transformation of MHO into MUO is determined by the T allele SNV rs34911341 ($t = 2.29$, $p < 0.05$). **Conclusions.** The missense variants rs696217 and rs4684677 of the *GHRL* gene are SNVs highly associated with obesity and the development of metabolic disorders.

Keywords: ghrelin; analysis of single nucleotide gene variants; children; metabolically unhealthy obesity; metabolically healthy obesity

Introduction

Over the past decades, due to the pandemic nature of the spread of obesity, the problem of its treatment and prevention of metabolic disorders in children has been in the focus of medical community [22]. Evidence has now been obtained that a sedentary lifestyle, excessive consumption of high-calorie foods, sleep disorders and genetic predisposition cause a high risk of developing polygenic obesity [2]. Mutations of genes involved in the regulation of appetite, of the activity of hedonic pathways, the formation of food preferences, carbohydrate and fat metabolism, as well as the development of adipocytes, the distribution of adipose tissue in the body may predetermine excessive accumulation of fat [1, 4, 16, 32].

According to the results of the Human Obesity Gene Map project, about 500 genes are associated with the development of human obesity, among which the ghrelin-

obestatin preproprotein gene (growth hormone secretagogue receptor ligand, *GHRL*) is noted [8, 10, 34–39, 46].

The *GHRL* gene is located on the short arm of chromosome 3 (3q25–26). Structurally, the human *GHRL* gene consists of five exons, four introns and encodes the 117 amino acid sequence of preproghrelin [24, 39].

As a result of post-translational modifications, preproghrelin is processed to form two biologically active molecules: ghrelin, consisting of 28 amino acid residues (sequence from 24 to 51 amino acid residues of the preproghrelin molecule), and obestatin, formed by 23 amino acid residues (sequence from 76 to 98 amino acid residues of the preproghrelin molecule) [45, 50].

The orexigenic hormone ghrelin was identified in 1999 as a peptide secreted by A-like cells in the gastric mucosa. The acylated form of ghrelin has the ability to bind with

the N-terminal region of its molecule to receptors 1a that stimulate the secretion of growth hormone (growth hormone secretagogue receptor 1a — GHSR1a), which are located on the membranes of neurons of the hypothalamus, endotheliocytes, intestinal epithelial cells, cardiomyocytes, adipocytes, β - and α -cells of the pancreas, cells of the adrenal glomerulus, osteoblasts [9, 17, 24, 45]. A rhodopsin-like high-affinity G-protein-coupled receptor, class A GHSR1a, which has seven transmembrane α -helical domains, is activated by the acylated form of ghrelin and is blocked by liver-expressed antimicrobial peptide 2. Ghrelin-mediated induction of GHSR1a receptors, which are located on NPY/AgRP neurons, causes an increase in appetite and changes in eating behavior, while excitation of GHSR1a, which are located on other cells, preferentially activates mechanisms that promote hyperglycemia. Ghrelin inhibits insulin secretion by β -cells and stimulates the production of glucagon secretion by pancreatic α -cells, regardless of food intake, stimulates lipogenesis, inhibits thermogenesis, has a cardioprotective and antiatrophic effect on muscle tissue [28, 29, 35, 36, 53], while obestatin, interacting with receptors such as G-protein coupled receptor 3, glucagon-like peptide-1 receptor and GHSR, causes effects opposite to ghrelin. Ghrelin stimulates appetite and growth hormone secretion, and obestatin blocks these effects. Obestatin suppresses food intake and promotes weight loss [50, 51].

Non-synonymous single nucleotide variant (SNV) of the *GHRL* gene is accompanied by the production of a defective preproghrelin protein, which can lead to the development of obesity and metabolic disorders [10, 30].

However, the associations of single nucleotide variants of the *GHRL* gene with obesity-related metabolic disorders remain practically unexplored.

The purpose was to study the associations of SNV of the *GHRL* gene in children with the development of various obesity phenotypes.

Materials and methods

Ethical approval

Participants provided written informed consent, and research protocols and procedures were approved according to the ethical standards of the Helsinki Declaration 2013 and by the Human Research Ethics Committee of Dnipro State Medical University (ethical approval DSMU/EC/19/1107). Time of data collection: January 2020 — February 2023.

Informed consent: informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Study design: observational, analytical, longitudinal, cohort study [44].

Inclusion criteria: polygenic obesity (BMI \geq 97th percentile), age of 6–18 years.

Exclusion criteria: monogenic and secondary forms of obesity; hereditary syndromes accompanied by obesity; diseases whose treatment requires the use of medications that affect carbohydrate and lipid metabolism; pregnancy.

Setting. At the Children's Endocrinology Department of the Communal Non-profit Enterprise "Dnipro City Clinical Hospital 9" of the Dnipro City Council, 252 children aged 6–18 years with a diagnosis of obesity were examined. To verify the diagnosis, the classification of obesity recom-

mended in clinical practice was used: Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 254 dated 27.04.2006 "Protocol for the provision of medical care to obese children" and Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1732 dated 24.09.2022 "About the approval of Standards of medical care "Obesity in children".

The main group (n = 152) was represented by children with metabolically unhealthy obesity (MUO), the control group (n = 100) was formed from patients with metabolically healthy obesity (MHO).

Criteria for inclusion in the main group: the presence of abdominal obesity [3] and two of the following criteria: hyperglycemia and/or hyperinsulinemia; dyslipidemia; systolic blood pressure and diastolic blood pressure above the 90th percentile for a given age, gender and height [15].

Immunochemical examination

The studies were carried out in a certified Synevo laboratory (Dnipro, Ukraine). The material for the study was venous blood.

To study carbohydrate metabolism disorders, the level of basal glycemia and insulinemia was determined by immunochemical testing with electrochemiluminescence immunoassay. Obese children were included in the main group with a glycemic level equal to or greater than 5.6 mmol/L and/or they had an increase in insulinemia above 90th percentile according to the percentile curves recommended by the IDEFICS consortium for the European population depending on the age and gender of a child [13, 33].

To study lipid metabolism disorders, the level of high-density lipoproteins (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides was determined by the enzymatic colorimetric method using Roche Diagnostics kits (Switzerland) on the Cobas 6000 analyzer. Obese children were included in the main group with HDL-C \leq 1.03 mmol/L or less than 10th percentile of the age norm or an increase \geq 1.7 mmol/L or more than the 90th percentile of the age norm [14].

Molecular and immunological examination

To study the role of pro-inflammatory markers in the development of meta-inflammation in childhood obesity, serum levels of IL-1 β , IL-6 were determined in the certified Synevo laboratory (Dnipro, Ukraine). Interleukin-1 β was investigated by immunochemical method with chemiluminescence immunoassay. Analyzer and test system was Immulite (Siemens AG, Germany). The reference IL-1 β value was 0–5 pg/ml. Interleukin-6 was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using a Cobas 6000/Cobas 8000 kit provided by Roche Diagnostics (Switzerland). The reference IL-6 value was 1.5–7.0 pg/ml.

Molecular genetic testing

To study the contribution of *GRLN* SNV variants to the formation of MUO, a molecular genetic examination was carried out using the method of next generation sequencing according to the recommendations of The American College of Medical Genetics and Genomics [12] in 52 patients (31 children from the main group and 21 controls) with venous blood sampling in a certified CeGat laboratory (Tubingen, Germany) using the Illumina CSp^{ro} Certified Service Provider Program.

Average amount of DNA (μ g) in samples was 0.875. Library Preparation: quantity used 50 ng. Library Preparation

Kit: Twist Human Core Exome plus Kit (Twist Bioscience). Sequencing parameters: NovaSeq 6000; 2×100 bp. QC values of sequencing, Q30 value: 96.07 %.

Bioinformatic analysis

Bioinformatic analysis — demultiplexing of the sequencing reads was performed with Illumina bcl2fastq (version 2.20). Adapters were trimmed with Skewer, version 0.2.2 [20]. 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 [26]. 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 [11, 31].

Reference sequence was obtained from the National Center for Biotechnology Information RefSeq database [39].

Statistical analysis

Statistical analysis of the obtained results was carried out using a package of application programs Statistica 6.1 (No. AGAR909E415822FA) with the help of a personal computer based on an Intel processor Pentium 4. Depending on the test result, parametric and nonparametric statistical methods were used. Correlation analysis was used 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

Whole genome sequencing of obese children identified four SNV of the *GHRL* gene: rs696217, rs4684677, rs34911341, and rs139684563. The distribution of genotype frequencies was in Hardy-Weinberg equilibrium in both groups of obese children.

Molecular genetic characteristics of the identified SNV of the *GHRL* gene are presented in Table 1.

The most highly pathogenic among the identified SNVs of the *GHRL* gene are three nonsynonymous variants rs696217, rs4684677, rs34911341 (CADD = 22.6, 24.3, 25.5, respectively).

Associations of SNV *GHRL* gene with obesity phenotypes in children

The frequency of occurrence of SNV of the *GHRL* gene in children with different obesity phenotypes is presented in Table 2.

In children with the MUO phenotype, the frequency of the mutant T allele for SNV rs696217 of the *GHRL* gene was significantly higher than the frequency of this polymorphism among healthy Europeans of non-Finnish origin ($t = 2.31$; $p < 0.05$) and children with the MHO ($t = 2.06$; $p < 0.05$).

According to the analysis data, the frequency of the T allele SNV rs34911341 of the *GHRL* gene in children with the MUO phenotype was significantly lower than in patients with the MHO ($t = 2.29$, $p < 0.05$).

Associations of SNV *GHRL* gene with inflammatory activity

Correlation analysis revealed that production of pro-inflammatory cytokines in obese children depended on the SNV rs4684677 genotype of the *GHRL* gene. Thus, the AT genotype SNV rs4684677 in children with MHO was highly associated with the level of IL-6 ($r = 0.74$), and in patients with MUO — with IL-1 β concentration ($r = 0.35$) in the blood serum. Carriers of the A allele compared with non-carriers had a higher level of pro-inflammatory interleukins.

Associations of SNV *GHRL* gene with disorders of carbohydrate metabolism

It was found that of all SNV of the *GHRL* gene identified in patients with obesity, only rs696217 genetic variant was associated with carbohydrate metabolism disorders. This association was noted exclusively in children with MUO. SNV rs696217 of the *GHRL* gene appeared to be moderately associated with the HOMA index ($r = 0.40$). Children with the MUO and the GT genotype SNV rs696217 of the *GHRL* gene had a higher HOMA index than those with the MHO phenotype and the wild GG genotype of SNV rs696217 *GHRL* gene.

Associations of SNV *GHRL* gene with lipid metabolism disorders

It was found that SNV rs696217 of the *GHRL* gene in children with the MHO phenotype is inversely related to

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

SNV_ID	Position	GnomAD_maxPOP	Ref	Alt	Consequence	Base change	CADD	RawScore	Clinical significance (ClinVar)
rs696217*	10331457	NFE	G	T	Missense	c ¹ .175C>A	22.6	2.5	Likely benign
rs4684677*	10328453	AFR	T	A	Missense	c.116A>T	24.3	3.27	Benign
rs34911341	10331519	NFE	C	T	Missense	c.113G>A	25.5	3.63	Risk factor
rs139684563	10334546	NFE	C	T	Missense	c.52G>A	4.57	0.12	Not reported in ClinVar

Notes: *GnomAD_maxPOP* — the frequency distribution of *GHRL* mutations; *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.*¹ — interpretation for DNA coding sequence) [40]. This column is empty if the variant is intergenic; *CADD* — combined annotation dependent depletion; * — SNV *GHRL* associated with MUO; *AFR* — African; *NFE* — non-Finnish Europeans.

the serum level of cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol: $r = -0.45$; $r = -0.39$. The remaining identified SNV of the *GHRL* gene were not associated with the blood lipids of obese children.

Discussion

According to the results of whole genome sequencing, SNVs rs696217, rs4684677, rs34911341, and rs139684563 of the *GHRL* gene are found in obese children. Three non-synonymous variants rs696217, rs4684677, rs34911341 have a high level of pathogenicity (CADD = 22.6, 24.3, 25.5, respectively). It should be noted that the presence of SNV rs139684563 of the *GHRL* gene in obesity was revealed by us for the first time. The missense mutation rs139684563 (C>A, T), which is accompanied by the replacement of a glycine residue with an arginine residue at position 18 (Gly18Arg) of the preproghrelin molecule, is very rare in the European population (AF = 0.08 %) [21]. In children with the MUO phenotype, the frequency of the T allele SNV rs696217 of the *GHRL* gene was significantly more common than in healthy Europeans of non-Finnish origin and children with the MHO.

We found that SNVs rs696217, rs4684677 of the *GHRL* gene are associated with pro-inflammatory status and metabolic markers in obese children. Also, E. Becer and M.C. Ergoren believe that SNVs of the *GHRL* gene are associated with the development of obesity and metabolic syndrome in adults [5]. However, according to the results of C. Bing et al. [6], the SNV rs696217 of the *GHRL* gene has no effect on the development of metabolic disorders in obese adults.

It was shown that the missense variant of SNV rs696217 (G>T), located in the second exon of the *GHRL* gene, leads to the replacement of a leucine residue with a methionine residue at position 72 (Leu72Met) of the preproghrelin molecule [30]. The SNV rs696217 of the *GHRL* gene is believed to be highly associated with the development of obesity. According to E. Becer and M.C. Ergoren [5], the T allele of SNV rs696217 of the *GHRL* gene is significantly associated with waist and hip circumferences. In the Turkish Cypriot population, the frequency of occurrence of the minor T allele SNV rs696217 in obese individuals is significantly

higher than in people with physiological body weight. Individuals with the GT or TT genotype are at higher risk of developing obesity compared to those with the GG genotype SNV rs696217 [52]. A low-calorie diet as a treatment for obesity in female individuals with SNV rs696217 of the *GHRL* gene does not result in weight loss [42]. We found that the GT SNV rs696217 genotype of the *GHRL* gene is associated with markers of metabolic disorders in obese children. In persons with metabolic syndrome, the frequency of the T allele of the currently most studied SNV rs696217 of the *GHRL* gene is 8.6 % [6]. According to our data, this level of occurrence of the T allele SNV rs696217 of the *GHRL* gene is typical for children with the MHO phenotype, and in children with the MUO, it reaches 19 %. In the MUO, the GT SNV rs696217 genotype contributes to the development of insulin resistance, and in the MHO, this genotype prevents the development of dyslipidemia. The results of studies on the relationship between SNV rs696217 of the *GHRL* gene and the risk of developing carbohydrate metabolism disorders are controversial. According to the research by E.A. Rivera-León et al. [41], the G allele of SNV rs696217 of the *GHRL* gene was more common in type 2 diabetes mellitus (T2DM). At the same time, F.E. Joatar et al. [23], J. Liu et al. [27] emphasize the absence of association between SNV rs696217 of the *GHRL* gene and the risk of developing T2DM. Buraczynska M. et al. [7] also did not find a significant association between SNV rs696217 of the *GHRL* gene and the risk of developing T2DM, but showed that the presence of the T allele of SNV rs696217 is associated with a higher risk of hypertension (OR = 2.50, 95% CI 1.68–3.73, $p < 0.001$). Regarding the association of SNV rs696217 of the *GHRL* gene and the blood lipids, M. Su et al. [47] demonstrated that after a high-carbohydrate diet, carriers of the SNV rs696217 T allele of the *GHRL* gene had a significantly lower serum triglyceride/HDL ratio than those with the wild genotype. Also, the T allele (Met72) compared to the G allele (Leu72) is associated with a lower risk of developing metabolic-associated liver disease [48].

According to our data, SNV rs4684677 of the *GHRL* gene was not associated with either the development of obe-

Table 2. The frequency of occurrence of SNV *GHRL* gene in children with different obesity phenotypes

SNV	GnomAD browser, %		The frequency of major and minor options, %				The value of Student's t-test in Welch's modification		
	Popmax AF (HET/HOM ^P)	AF NFE, (HET/HOM ^P)	MHO		MUO		t ₁	t ₂	t ₃
			(HOM ^N)	(HET/HOM ^P)	(HOM ^N)	(HET/HOM ^P)			
rs696217	9	8	91	9	81	19	0.25	2.31*	2.06*
rs4684677	10	6	95	5	94	6	0.31	0	0.31
rs34911341	0.8	1	95	5	100	0	1.67	1.01	2.29*
rs139684563	0.4	0.8	100	0	97	3	0.84	1.76	1.76

Notes: HOM^P – homozygous variant (biallelic single nucleotide substitution); HET – heterozygous variant (single allelic single nucleotide substitution); HOM^N – 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); * – critical value of Student's t-test modified by Welch > 1.97 at which the differences in the compared groups are significant, $p < 0.05$; Student's test of significance modified by Welch: t₁ – in the comparison groups of MHO and healthy non-Finnish Europeans; t₂ – in the comparison groups of MUO and healthy non-Finnish Europeans; t₃ – in the MUO and MHO comparison groups.

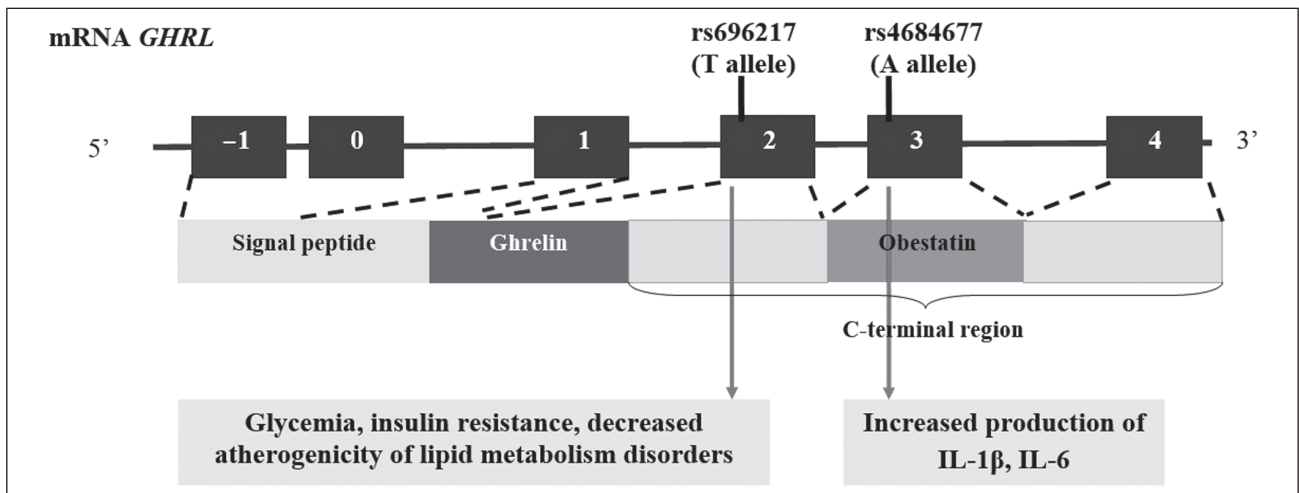


Figure 1. Association of *GHRL* gene SNV in obese children with pro-inflammatory factors and markers of metabolic disorders

Notes: exons are shown as rectangles, introns as lines.

sity or the differentiation of the obesity phenotype in children. At the same time, M. Gueorguiev et al. [18] showed the association of SNV rs4684677 of the *GHRL* gene with the risk of developing obesity. It is believed that obestatin Q90L does not sufficiently block ghrelin-induced appetite activity, and therefore the SNV rs4684677 A allele of the *GHRL* gene contributes to the development of polyphagia [19]. We have demonstrated for the first time that the missense variant of SNV rs4684677 (T>A) located in the third exon of the *GHRL* gene, which leads to the replacement of a glutamine residue with a leucine residue at position 90 (Gln90Leu) of the preproghrelin molecule, is positively associated with the pro-inflammatory status of obese children.

We did not reveal any relationship between the non-synonymous SNV rs34911341 (C>T) *GHRL* gene and the markers of metabolic disorders. We showed that the frequency of mutant T alleles of SNV rs34911341 of the *GHRL* gene was significantly lower in individuals with MUO than the allelic frequency of these polymorphisms among individuals with MHO.

It is known that this genetic variant leads to the replacement of arginine with a glutamine residue at position 51 (Arg51Gln) of the preproghrelin molecule, which prevents the proteolytic cleavage of preproghrelin, and as a result, causes a decrease in the serum level of ghrelin [49]. There is scientific evidence that the T allele of SNV rs34911341 (C>T) of the *GHRL* gene is a protective factor that prevents the development of T2DM [54].

Thus, in obese children, SNVs rs696217, rs4684677 of the *GHRL* gene are associated with the level of pro-inflammatory activity and laboratory markers of metabolic disorders (Fig. 1).

The GT genotype SNV rs696217 in obese children is associated with the risk of developing the MUO.

Conclusions

1. Missense variants rs696217, rs4684677 of the *GHRL* gene in children are associated with the development of obesity and metabolic disorders induced by obesity. The development of the MUO phenotype in children is determined by the T allele of SNV rs696217.

2. SNV rs34911341 of the *GHRL* gene is associated with the MHO phenotype and prevents the formation of metabolic disorders in children.

3. The TA genotype SNV rs4684677 of the *GHRL* gene in obese children is associated with a pro-inflammatory status.

4. Variants rs696217 of the *GHRL* gene are associated with certain features of carbohydrate and lipid metabolism in obese children. Children with the CT genotype SNV rs696217 and the MUO have a higher level of basal hyperinsulinemia and insulin resistance, and those with the MHO have a low level of atherogenicity.

5. Determination of the SNV genotype of the *GHRL* gene will make it possible to predict the likelihood of obesity and to personalize the development trajectory for various metabolic disorders associated with obesity in children.

References

1. Abaturov A., Nikulina 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 Kralove)*. 2019. 62(4). 150-155. doi: 10.14712/18059694.2020.4.
2. Abaturov A., Nikulina A. Obesity in Children with Leptin Receptor Gene Polymorphisms. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2021. 64(3). 158-164. doi: 10.14712/18059694.2021.27.
3. 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>.
4. Alsulami S., Althagafi N., Hazazi E. et al. Obesity and Its Associations with Gender, Smoking, Consumption of Sugary Drinks, and Hour of Sleep Among King Abdulaziz University Students in Saudi Arabia. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2023 Apr 1. 16. 925-934. doi: 10.2147/DMSO.S405729.
5. Becer E., Ergoren M.C. Dual Effect of the *GHRL* Gene Variant in the Molecular Pathogenesis of Obesity. *Balkan J. Med. Genet.* 2021 Jul 27. 24(1). 27-34. doi: 10.2478/bjmg-2021-0011.
6. Bing C., Ambye L., Fenger M. et al. Large-scale studies of the Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene in relation to the metabolic syndrome and associated quantitative traits. *Diabet. Med.* 2005 Sep. 22(9). 1157-60. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01575.x.

7. Buraczynska M., Golacki J., Zaluska W. *Leu72Met Polymorphism in Ghrelin Gene: A Potential Risk Factor for Hypertension in Type 2 Diabetes Patients. Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2023 Mar 1. 16. 557-564. doi: 10.2147/DMSO.S393373.
8. Chagnon Y.C., Rankinen T., Snyder E.E. et al. *The human obesity gene map: the 2002 update. Obes. Res.* 2003 Mar. 11(3). 313-67. doi: 10.1038/oby.2003.47.
9. Cornejo M.P., Mustafä E.R., Cassano D. et al. *The ups and downs of growth hormone secretagogue receptor signaling. FEBS J.* 2021 Dec. 288(24). 7213-7229. doi: 10.1111/febs.15718.
10. Crovesy L., Rosado E.L. *Interaction between genes involved in energy intake regulation and diet in obesity. Nutrition.* 2019 Nov-Dec. 67-68. 110547. doi: 10.1016/j.nut.2019.06.027.
11. 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.
12. Deignan J.L., Chung W.K., Kearney H.M. et al. *Points to consider in the reevaluation and reanalysis of genomic test results: a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet. Med.* 2019. 21(6). 1267-1270. doi: 10.1038/s41436-019-0478-1.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Goodarzi M.O. *Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Mar. 6(3). 223-236. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30200-0.
17. Gross J.D., Zhou Y., Barak L.S., Caron M.G. *Ghrelin receptor signaling in health and disease: a biased view. Trends Endocrinol. Metab.* 2023 Feb. 34(2). 106-118. doi: 10.1016/j.tem.2022.12.001.
18. Gueorguiev M., Lecocour C., Meyre D. et al. *Association studies on ghrelin and ghrelin receptor gene polymorphisms with obesity. Obesity (Silver Spring).* 2009 Apr. 17(4). 745-54. doi: 10.1038/oby.2008.589.
19. Hassouna R., Zizzari P., Viltart O. et al. *A natural variant of obestatin, Q90L, inhibits ghrelin's action on food intake and GH secretion and targets NPY and GHRH neurons in mice. PLoS One.* 2012. 7(12). e51135. doi: 10.1371/journal.pone.0051135.
20. 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.
21. gnomAD browser. Available from: https://gnomad.broadinstitute.org/variant/3-10334546-C-T?dataset=gnomad_r2_1.
22. Jebeile H., Kelly A.S., O'Malley G. et al. *Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 May. 10(5). 351-365. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00047-X.
23. Joatar F.E., Al Qarni A.A., Ali M.E. et al. *Leu72Met and Other Intronic Polymorphisms in the GHRL and GHSR Genes Are Not Associated with Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, or Serum Ghrelin Levels in a Saudi Population. Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2017 Sep. 32(3). 360-369. doi: 10.3803/EnM.2017.32.3.360.
24. Kojima M., Hosoda H., Date Y. et al. *Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature.* 1999 Dec 9. 402(6762). 656-60. doi: 10.1038/45230.
25. Kojima M., Kangawa K. *Ghrelin: structure and function. Physiol. Rev.* 2005 Apr. 85(2). 495-522. doi: 10.1152/physrev.00012.2004.
26. 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.
27. Liu J., Liu J., Tian L.M. et al. *Association of ghrelin Leu72Met polymorphism with type 2 diabetes mellitus in Chinese population. Gene.* 2012 Aug 10. 504(2). 309-12. doi: 10.1016/j.gene.2012.03.025.
28. Lu X., Huang L., Huang Z. et al. *LEAP-2: An Emerging Endogenous Ghrelin Receptor Antagonist in the Pathophysiology of Obesity. Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021 Aug 24. 12. 717544. doi: 10.3389/fendo.2021.717544.
29. Lv Y., Liang T., Wang G., Li Z. *Ghrelin, a gastrointestinal hormone, regulates energy balance and lipid metabolism. Biosci. Rep.* 2018 Sep 25. 38(5). BSR20181061. doi: 10.1042/BSR20181061.
30. Miraglia del Giudice E., Santoro N., Cirillo G. et al. *Molecular screening of the ghrelin gene in Italian obese children: the Leu72Met variant is associated with an earlier onset of obesity. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004 Mar. 28(3). 447-50. doi: 10.1038/sj.ijo.0802572.
31. 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.
32. Panera N., Mandato C., Crudele A. et al. *Genetics, epigenetics and transgenerational transmission of obesity in children. Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022 Nov 14. 13. 1006008. doi: 10.3389/fendo.2022.1006008.
33. Peplies J., Böhrhorst 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.
34. Pérusse L., Rankinen T., Zuberi A. et al. *The human obesity gene map: the 2004 update. Obes. Res.* 2005 Mar. 13(3). 381-490. doi: 10.1038/oby.2005.50.
35. Poher A.L., Tschöp M.H., Müller T.D. *Ghrelin regulation of glucose metabolism. Peptides.* 2018 Feb. 100. 236-242. doi: 10.1016/j.peptides.2017.12.015.
36. Pradhan G., Samson S.L., Sun Y. *Ghrelin: much more than a hunger hormone. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2013 Nov. 16(6). 619-24. doi: 10.1097/MCO.0b013e328365b9be.
37. Rankinen T., Pérusse L., Weisnagel S.J. et al. *The human obesity gene map: the 2001 update. Obes. Res.* 2002 Mar. 10(3). 196-243. doi: 10.1038/oby.2002.30.
38. Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C. et al. *The human obesity gene map: the 2005 update. Obesity (Silver Spring).* 2006 Apr. 14(4). 529-644. doi: 10.1038/oby.2006.71.
39. RefSeq: NCBI Reference Sequence Database. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq>.
40. 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.
41. Rivera-León E.A., Llamas-Covarrubias M.A., Sánchez-Enríquez S. et al. *Leu72Met polymorphism of GHRL gene decreases susceptibility to type 2 diabetes mellitus in a Mexican population. BMC Endocr. Disord.* 2020 Jul 22. 20(1). 109. doi: 10.1186/s12902-020-00596-3.

42. Saliba L.F., Reis R.S., Brownson R.C. et al. Obesity-related gene *ADRB2*, *ADRB3* and *GHRL* polymorphisms and the response to a weight loss diet intervention in adult women. *Genet. Mol. Biol.* 2014 Mar. 37(1). 15–22. doi: 10.1590/s1415-47572014000100005.
43. Seim I., Collet C., Herington A.C. et al. Revised genomic structure of the human ghrelin gene and identification of novel exons, alternative splice variants and natural antisense transcripts. *BMC Genomics.* 2007 Aug 30. 8. 298. doi: 10.1186/1471-2164-8-298.
44. Skrivanekova V.W., Richmond R.C., Woolf B.A.R. et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Using Mendelian Randomization: The STROBE-MR Statement. *JAMA.* 2021. 326(16). 1614–1621. doi: 10.1001/jama.2021.18236.
45. Smith A., Woodside B., Abizaid A. Ghrelin and the Control of Energy Balance in Females. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022 Jul 15. 13. 904754. doi: 10.3389/fendo.2022.904754.
46. Snyder E.E., Walts B., Pérusse L. et al. The human obesity gene map: the 2003 update. *Obes. Res.* 2004 Mar. 12(3). 369–439. doi: 10.1038/oby.2004.47.
47. Su M., Qiu L., Wang Q. et al. Associations of *Leu72Met* Polymorphism of Preproghrelin with Ratios of Plasma Lipids Are Diversified by a High-Carbohydrate Diet in Healthy Chinese Adolescents. *Ann. Nutr. Metab.* 2015. 67(4). 236–42. doi: 10.1159/000440777.
48. Tabaeian S.P., Mahmoudi T., Sabzikarian M. et al. The *Leu72Met* (*rs696217 G>T*) Polymorphism of the Ghrelin Gene Might Be a Protective Factor for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J. Gas-*
- trointestinal. Liver Dis.* 2021 Jun 19. 30(2). 233–239. doi: 10.15403/jgld-2703.
49. Ukkola O., Ravussin E., Jacobson P. et al. Role of ghrelin polymorphisms in obesity based on three different studies. *Obes. Res.* 2002 Aug. 10(8). 782–91. doi: 10.1038/oby.2002.106.
50. Villarreal D., Pradhan G., Zhou Y. et al. Diverse and Complementary Effects of Ghrelin and Obestatin. *Biomolecules.* 2022 Mar 29. 12(4). 517. doi: 10.3390/biom12040517.
51. Xing Y.X., Yang L., Kuang H.Y. et al. Function of obestatin in the digestive system. *Nutrition.* 2017 Feb. 34. 21–28. doi: 10.1016/j.nut.2016.08.009.
52. Yadegari M., Zare-Feyzabadi R., Zakariaeiseraji M. et al. Interaction between the genetic variant of *rs696217-ghrelin* and food intake and obesity and dyslipidemia. *Ann. Hum. Genet.* 2022 Jan. 86(1). 14–23. doi: 10.1111/ahg.12443.
53. Yanagi S., Sato T., Kangawa K. et al. The Homeostatic Force of Ghrelin. *Cell. Metab.* 2018 Apr 3. 27(4). 786–804. doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.008.
54. Zhang S., Zhai G., Zhang J. et al. Ghrelin and obestatin plasma levels and ghrelin/obestatin prepropeptide gene polymorphisms in small for gestational age infants. *J. Int. Med. Res.* 2014 Dec. 42(6). 1232–42. doi: 10.1177/0300060514533525.

Received 22.04.2023

Revised 19.05.2023

Accepted 21.05.2023

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, the Official Representative of Ukraine of the Joint Multidisciplinary Committee "Rare and Undiagnosed Diseases" in the European Union of Medical Specialists (U.E.M.S.), 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 project 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" (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. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

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

Асоціації варіантів гена *GHRL* із розвитком ожиріння та метаболічних порушень у дітей

Резюме. Актуальність. Однонуклеотидні варіанти (single nucleotide variant — SNV) гена греліну (*GHRL*) супроводжуються продукцією дефектного протеїну препрогреліну, що може призводити до розвитку ожиріння та метаболічних порушень. **Мета:** вивчити асоціації гена SNV *GHRL* із розвитком різних фенотипів ожиріння в дітей. **Матеріали та методи.** Обстежено 252 пацієнтів з ожирінням віком 6–18 років. Основну групу ($n = 152$) становили діти з метаболічно нездоровим ожирінням (МНО). Контрольну групу ($n = 100$) представили діти з метаболічно здоровим ожирінням (МЗО). У 31 дитини основної та 21 дитини контрольної групи проведено повногеномне секвенування (SeGat, Німеччина). Рівень інтерлейкіну (IL) 1 β у сироватці крові визначали методом імунохемилюмінесцентного аналізу, IL-6 — методом імуноферментного аналізу (Synevo, Україна). **Результати.** Асоціація з розвитком

МНО була вищою для Т-алеля SNV *rs696217* гена *GHRL* у здорових осіб ($t = 2,31$; $p < 0,05$) та пацієнтів з ожирінням ($t = 2,06$; $p < 0,05$). Генотип GT SNV *rs696217* був пов'язаний з інсулінорезистентністю ($r = 0,40$; $p < 0,05$) у групі МНО і зворотно корелював з умістом холестерину ($r = -0,45$) та холестерину ліпопротеїнів низької щільності ($r = -0,39$). Генотип ТА SNV *rs4684677* корелював із рівнем IL-6 ($r = 0,74$) у групі МЗО та з IL-1 β ($r = 0,35$) у групі МНО, $p < 0,05$. Профілактика трансформації МЗО в МНО визначається Т-алелем SNV *rs34911341* ($t = 2,29$, $p < 0,05$). **Висновки.** Місценс-варіанти *rs696217*, *rs4684677* гена *GHRL* є SNV, високо асоційованими з ожирінням та розвитком метаболічних порушень.

Ключові слова: грелін; аналіз однонуклеотидних варіантів генів; діти; метаболічно нездорове ожиріння; метаболічно здорове ожиріння

Sensitivity and specificity of the method of acoustic diagnosis of pneumonia using the acoustic monitoring device Trembita-Corona

Abstract. *Background.* Diagnosis of pneumonia is difficult and requires a comprehensive examination. Respiratory acoustics is currently a promising diagnostic method. The purpose was to evaluate the possibility of pneumonia detection by the average signal power, frequency and amplitude of the acoustic signal using the Trembita-Corona acoustic monitoring device. **Materials and methods.** One hundred and ninety-three children aged from 1 month to 18 years were examined. The children were divided into two groups: group I — 98 patients with community-acquired pneumonia, group II — 95 healthy children. All children were examined using the Trembita-Corona acoustic monitoring device. **Results.** The sensitivity of the method for detecting pneumonia using the acoustic monitoring device Trembita-Corona according to the average signal power in the 4th, 5th and 6th octaves is from 90.8 to 99 %, and the specificity is from 87.4 to 100 %. The sensitivity of the method for detecting pneumonia using the acoustic monitoring device Trembita-Corona according to the frequency of the acoustic signal in the 3rd and 5th octaves is more than 60 %, and the specificity is more than 63 % in the 3rd octave and 100 % in the 5th octave, respectively. The sensitivity of the method for detecting pneumonia using the acoustic monitoring device Trembita-Corona according to the amplitude of the acoustic signal in the 4th, 5th and 6th octaves is 88.9, 99.9 and 86.9 %, respectively, and the specificity is 100 % in the 4th and 5th octaves and 87.4 % in the 6th octave. **Conclusions.** The acoustic monitoring device Trembita-Corona demonstrates high specificity, sensitivity and positive predictive value and negative predictive value at given prevalence.

Keywords: children; community-acquired pneumonia; diagnostics; Trembita-Corona acoustic monitoring device

Introduction

At present, community-acquired pneumonia (CAP) is an urgent problem and the leading cause of morbidity and mortality worldwide [1–4].

Early diagnosis is important for timely diagnosis and appropriate treatment. In recent years, international recommendations on improving and speeding up the diagnosis of CAP have been updating all over the world and in Ukraine. In Ukraine, the diagnosis of CAP is carried out in accordance with the new order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1380 dated August 2, 2022 [5, 6]. According to it, the diagnosis of CAP is based on the collection of anamnesis, clinical data, application of the results of instrumental and laboratory studies [5, 6]. According to clinical

guidelines “Pneumonia in children” (2022), the diagnosis of CAP is made clinically, and not all children need radiological examination [5, 6].

Respiratory acoustics is currently a promising scientific direction all over the world. The main tasks in this field are the development of theories on the generation of sound in the lungs and the creation of acoustic methods that can improve disease diagnosis [7, 8].

Together with leading specialists of the National Aviation University, we developed an experimental model of the Trembita-Corona acoustic monitoring device for diagnosing acoustic changes in the lungs [9]. The device facilitates the diagnosis of the disease, helps identify areas of lung damage and perform acoustic monitoring of the lungs. All these

processes can be done in a remote format. One of the main advantages of this method is that it eliminates the subjective assessment of the doctor. This is due to the fact that the method involves an automated system for monitoring and evaluating respiratory sounds, which completely excludes the human factor [10, 11].

In this work, we studied the feasibility of pneumonia detection by the average signal power, frequency and amplitude of the acoustic signal using the Trembita-Corona acoustic monitoring device.

Specifically for the evaluation of pneumonia detection using the Trembita-Corona acoustic monitoring device, we used indicators such as model sensitivity, model specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) [12]. These four indicators provide an assessment of the model's predictive qualities.

To assess the quality of the logistic regression model, we used the method of construction and analysis of the receiver operating characteristic (ROC) curve. ROC analysis is a method of graphical evaluation of the effectiveness of models using two indicators — sensitivity and specificity [14].

The purpose of the study was to evaluate the possibility of pneumonia detection by an average signal power, frequency and amplitude of the acoustic signal using the Trembita-Corona acoustic monitoring device.

Materials and methods

One hundred and ninety-three children were examined, including 98 with CAP and 95 healthy children aged from 1 month to 18 years. The children were divided into two groups: group I — 98 patients with community-acquired pneumonia (9.6 ± 0.3 years); group II — 95 healthy children (12.1 ± 0.5 years old).

Inclusion criteria: age from 1 month to 18 years, confirmed CAP, informed consent of the child's parents or guardians.

Exclusion criteria: congenital pneumonia, endocrine diseases, congenital heart defects, genetic syndromes.

Children from group I underwent a comprehensive examination, as prescribed for CAP, which included percussion, chest X-ray, clinical examination (general blood test, biochemical blood test).

Also, all children were examined using the Trembita-Corona acoustic monitoring device for the diagnosis of respiratory sounds and localization of lung damage zones [7–10].

In this work, the method of construction and analysis of the ROC curve was used to assess the quality of the logistic regression model. The quality of the built model was assessed by the area under the ROC curve (AUC). The model will be adequate to the experimental data if the AUC is statistically significantly ($p < 0.05$) exceeds 0.5. If the AUC does not differ from 0.5, then the model is not adequate to the experimental data [11].

The study was conducted in compliance with the international principles of GCP, GLP for clinical research. The protocol was approved at the meeting of the Commission on Bioethical Expertise at the Bogomolets National Medical University (Protocol No. 138 dated November 10, 2020). Informed consent of parents/guardians was also obtained, which was approved at the same meeting.

Results and discussion

All children were examined using the Trembita-Corona acoustic monitoring device for the diagnosis of respiratory sounds.

We determined criteria such as average signal power, frequency and amplitude of acoustic signals in 12 octaves for all patients using the Trembita-Corona acoustic monitoring device.

Table 1 shows the results of the evaluation of the coefficients of the model for detecting pneumonia from the average signal power using the Trembita-Corona acoustic monitoring device.

As can be seen from Table 1, the AUC in the 4th, 5th and 6th octaves is more than 0.9, which proves that the quality

Table 1. Coefficients of the one-factor model for detecting pneumonia based on the average signal power using the Trembita-Corona acoustic monitoring device

Octave	Coefficient of the model, $b \pm m_b$	Significance of the coefficient difference from 0, p	Diagnostic odds ratio (95% CI)	AUC (95% CI)
0	$0.0000016992 \pm 0.0000004017$	$p < 0.001^*$	1.00 (1.00–1.00)	0.646 (0.566–0.726)
1	$0.0000004089 \pm 0.0000001267$	$p < 0.001^*$	1.00 (1.00–1.00)	0.61 (0.522–0.698)
2	$0.0000008469 \pm 0.0000002198$	$p < 0.001^*$	1.00 (1.00–1.00)	0.595 (0.512–0.677)
3	$0.000005200 \pm 0.000001255$	$p < 0.001^*$	1.00 (1.00–1.00)	0.71 (0.636–0.784)
4	0.0026935 ± 0.0004634	$p < 0.001^*$	1.00 (1.00–1.00)	0.937 (0.904–0.971)
5	0.06833 ± 0.01800	$p < 0.001^*$	1.07 (1.03–1.11)	0.993 (0.97–1.00)
6	1.1263 ± 0.1999	$p < 0.001^*$	3.080 (2.0800–4.56)	0.929 (0.894–0.965)
7	31.289 ± 9.664	$p < 0.001^*$	$3.88e+13$ ($2.30e+05$ – $6.52e+21$)	0.661 (0.582–0.74)
8	-0.15778 ± 0.05977	$p < 0.001^*$	0.854 (0.76–0.96)	0.631 (0.552–0.71)
9	-0.09014 ± 0.03947	$p < 0.01^*$	0.914 (0.846–0.987)	0.621 (0.54–0.701)

Note: here and in Tables 3, 5: * — the difference of the model parameter from 0 is statistically significant, $p < 0.001$.

of the model can conditionally be rated as excellent. In the 3rd octave, AUC is 0.71 (95% CI 0.636–0.784), which indicates the good quality of the model. The quality of the model is satisfactory in the 0th, 1st, 7th, 8th, 9th octaves ($0.6 \leq \text{AUC} \leq 0.7$).

For each octave, an analysis of the ROC curve of the final one-factor model for detecting pneumonia in children was performed depending on the average signal power. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value were determined.

It was found that at the selected decision threshold (P_{border} , which is individual for each octave), the sensitivity of the method for detecting pneumonia based on the average signal power in the 4th, 5th and 6th octaves is more than 90 %, and the specificity is above 92 %. Thus, the diagnosis of pneumonia can best be made by the 4th, 5th and 6th octaves, respectively, which is presented in Table 2.

Taking into account the prevalence of the disease in 3.5 %, the PPV in the 5th octave according to the average signal power is 100 %, and the NPV is also 100 %.

Table 3 shows the results of the evaluation of the coefficients of the model for detecting pneumonia from the fre-

quency of the acoustic signal using the Trembita-Corona acoustic monitoring device.

It was found that at the P_{border} , the sensitivity of the method for detecting pneumonia based on the frequency of the acoustic signal in the 3rd and 5th octaves is more than 60 %, and the specificity is more than 63 % in the 3rd octave and 100 % in the 5th octave. Thus, the diagnosis of pneumonia based on the frequency of the acoustic signal can best be made in the 3rd and 5th octaves, respectively, which is presented in Table 4.

Taking into account the prevalence of the disease in 3.5 %, the PPV in the 5th octave according to the frequency of the acoustic signal is 100 %, and the NPV is 98.6 %.

Table 5 shows the results of the evaluation of the coefficients of the model for detecting pneumonia from the amplitude of the acoustic signal using the Trembita-Corona acoustic monitoring device.

It was found that at the P_{border} , the sensitivity of the method for detecting pneumonia based on the amplitude of the acoustic signal in the 4th, 5th and 6th octaves is 88.9, 99.9 and 86.9 %, respectively, and the specificity is 100 % in the 4th and 5th octave and 87.4 % in the 6th octave. Thus, the diag-

Table 2. Sensitivity and specificity of the method for acoustic diagnosis of pneumonia using the acoustic monitoring device Trembita-Corona according to the average signal power, % (95% CI)

Octave	Specificity	Sensitivity
4	87.4 (79.0–93.3)	90.8 (83.3–95.7)
5	100 (94.3–100)	99 (94.4–100)
6	87.4 (79.0–93.3)	90.8 (83.3–95.7)

Table 3. Coefficients of the one-factor model for detection of pneumonia based on the frequency of the acoustic signal using the Trembita-Corona acoustic monitoring device

Octave	Coefficient of the model, $b \pm m_b$	Significance of the coefficient difference from 0, p	Diagnostic odds ratio (95% CI)	AUC (95% CI)
0	0.1913 ± 0.0496	p < 0.001*	1.210 (1.100–1.330)	0.689 (0.616–0.762)
1	-0.01494 ± 0.03784	p < 0.693	0.985 (0.915–1.06)	0.494 (0.411–0.578)
2	0.01444 ± 0.03613	p < 0.690	1.010 (0.945–1.09)	0.559 (0.478–0.64)
3	-0.14649 ± 0.03535	p < 0.001*	0.864 (0.806–0.926)	0.669 (0.595–0.743)
4	-0.003845 ± 0.025261	p < 0.879	0.996 (0.9480–1.05)	0.565 (0.482–0.648)
5	0.09051 ± 0.01615	p < 0.001*	1.090000000000 (1.06e+00–1.13000000)	0.799 (0.732–0.865)
6	-0.002375 ± 0.001733	p < 0.171	0.998 (0.994–1.0)	0.54 (0.456–0.624)
7	-0.006734 ± 0.003785	p < 0.0752	0.993 (0.986–1)	0.518 (0.431–0.604)
8	0.0001356 ± 0.0016004	p < 0.932	1.000 (0.99700–1)	0.466 (0.383–0.549)

Table 4. Sensitivity and specificity of the method for acoustic diagnosis of pneumonia using the acoustic monitoring device Trembita-Corona according to the frequency of the acoustic signal, % (95% CI)

Octave	Specificity	Sensitivity
3	63.2 (52.6–72.8)	63.3 (52.9–72.8)
5	100 (94.3–100)	60.2 (49.8–70)

nosis of pneumonia based on the amplitude of the acoustic signal can best be made in the 4th, 5th and 6th octaves, respectively, which is presented in Table 6.

Taking into account the prevalence of the disease in 3.5 %, the PPV in the 4th octave according to the amplitude of the acoustic signal is 100 %, and the NPV is 99.6 %; the PPV in the 5th octave according to the amplitude of the acoustic signal is 100 %, and the NPV is also 100 %.

Therefore, the acoustic monitoring device Trembita-Corona demonstrates high specificity, sensitivity, PPV and NPV, especially in the 4th, 5th and 6th octaves by the average signal power, in the 3rd and 5th octaves by the frequency of the acoustic signal and in the 4th, 5th and 6th octaves by the amplitude of the acoustic signal.

Conclusions

1. The sensitivity of the method for detecting pneumonia using the acoustic monitoring device Trembita-Corona according to the average signal power in the 4th, 5th and 6th octaves is from 90.8 to 99 %, and the specificity is from 87.4 to 100 %. The sensitivity of the method for detecting pneumonia using the acoustic monitoring device Trembita-Corona according to the frequency of the acoustic signal in the 3rd and 5th octaves is from 63.2 to 63.2 %, and the specificity is 63.2 %

in the 3rd octave and 100 % in the 5th octave. Thus, the diagnosis of pneumonia based on the frequency of the acoustic signal can best be made in the 3rd and 5th octaves. The sensitivity of the method for detecting pneumonia using the acoustic monitoring device Trembita-Corona according to the amplitude of the acoustic signal in the 4th, 5th and 6th octaves is 88.9, 99.9 and 86.9 %, respectively, and the specificity is 100 % in the 4th and 5th octave and 87.4 % in the 6th octave. Thus, the diagnosis of pneumonia based on the amplitude of the acoustic signal can best be made in the 4th, 5th and 6th octaves.

2. The acoustic monitoring device Trembita-Corona demonstrates high specificity, sensitivity, positive predictive value and negative predictive value at given prevalence. We can trace this particularly well by the average signal power in the 4th, 5th and 6th octaves, by the frequency of the acoustic signal in the 3rd, 5th octaves, by the amplitude of the acoustic signal in the 4th, 5th and 6th octaves.

Prospectives for further research. 1. The Trembita-Corona acoustic monitoring device is a new and promising acoustic method for diagnosing pneumonia. 2. There is a need to use the Trembita-Corona acoustic monitoring device to investigate the sensitivity and specificity of the method by the average signal power, the frequency and amplitude of the acoustic signal in third octaves.

Table 5. Coefficients of the one-factor model for detection of pneumonia based on the amplitude of the acoustic signal using the Trembita-Corona acoustic monitoring device

Octave	Coefficient of the model, $b \pm m_b$	Significance of the coefficient difference from 0, p	Diagnostic odds ratio (95% CI)	AUC (95% CI)
0	0.0000034403 ± 0.0000009318	p < 0.001*	1.000 (1.000–1.000)	0.694 (0.62–0.769)
1	0.0000021224 ± 0.0000007339	p < 0.001*	1.000 (1.000–1.000)	0.507 (0.421–0.594)
2	0.0000002427 ± 0.0000013880	p < 0.861	1.000 (1.000–1.000)	0.497 (0.414–0.581)
3	0.000029068 ± 0.000008594	p < 0.001*	1.000 (1.000–1.000)	0.649 (0.571–0.726)
4	0.05989 ± 0.01209	p < 0.001*	1.06000 (1.04000–1.0900)	0.941 (0.903–0.979)
5	2.1517 ± 0.6764	p < 0.001*	8.6000000 (2.280000000–32.4000)	0.994 (0.983–1)
6	41.8920 ± 7.3242	p < 0.001*	1.56e+18 (9.10e+11–2.68e+24)	0.914 (0.875–0.953)
7	–45.6089 ± 71.4823	p < 0.523	1.56e-20 (2.22e-81–1.09e+41)	0.548 (0.464–0.631)
8	–45.6600 ± 14.8266	p < 0.001*	1.48e-20 (3.54e-33–0.0000000618)	0.576 (0.491–0.661)

Table 6. Sensitivity and specificity of the method for acoustic diagnosis of pneumonia using the acoustic monitoring device Trembita-Corona according to the amplitude of the acoustic signal, % (95% CI)

Octave	Specificity	Sensitivity
4	100 (94.3–100)	88.8 (80.8 –94.3)
5	100 (94.3–100)	99.9 (94.4–100)
6	87.4 (79–93.3)	86.9 (78.4–92.7)

References

1. Le Roux D.M., Zar H.J. Community-acquired pneumonia in children — a changing spectrum of disease. *Pediatr. Radiol.* 2017. 47(11). 1392-1398. doi: 10.1007/s00247-017-3827-8.
2. Yun K.W., Wallihan R., Juergensen A., Mejias A., Ramilo O. Community-Acquired Pneumonia in Children. Myths and Facts. *Am. J. Perinatol.* 2019. 36(2). 54-57. doi: 10.1055/s-0039-1691801.
3. De Benedictis F.M., Kerem E., Chang A.B., Colin A.A., Zar H.J., Bush A. Complicated pneumonia in children. *Lancet.* 2020. 396(10253). 786-798. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31550-6.
4. Nascimento-Carvalho C.M. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *J. Pediatr.* 2020. 96(1). 29-38. doi: 10.1016/j.jpmed.2019.08.003.
5. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1380 dated 02.08.2022. Standards of medical care "Community-acquired pneumonia in children" (in Ukrainian).
6. Clinical guideline based on evidence "Pneumonia in children" dated 02.08.2022 (in Ukrainian).
7. Isaenko V., Kharchenko V., Astanin V., Shchegel G., Olefir V. et al. System for acoustic diagnostics and symptomatic assistance to COVID-19 patients for use in extremal conditions "TREMBITA-CORONA NAU". *Advances in Aerospace Technology.* 2020. 1(82). 58-63. doi: 10.18372/2306-1472.82.14612.
8. Marushko Y.V., Khomych O.V., Hyshchak T.V., Tarynska O.L., Shchegel G.O. State of the art usage of radiological and acoustic methods for the diagnosis of pneumonia, including those caused by SARS-COV-2 virus, in children. *Review. Medical Science of Ukraine.* 2021. 17(2). 114-124. doi: 10.32345/2664-4738.2.2021.16 (in Ukrainian).
9. Pavlenko P.M., Marushko Yu.V., Olefir O.I., Khomych O.V., Shchegel H.O. et al. Patent of Ukraine for utility model No. 148836. *Biul. No. 38. Date of publication 09/22/2021. Acoustic monitoring device with axial directional diagram* (in Ukrainian).
10. Marushko Y.V., Khomych O.V. Frequency characteristics of acoustic features of sound signals in the lungs of children with pneumonia using a new acoustic diagnostic device "Trembita-Corona". *Neonatology, Surgery, Perinatal Medicine.* 2022. 4(46). 59-66. doi: 10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.10.
11. Marushko Yu.V., Khomych O.V. Characterization of the average power, frequency and amplitude of acoustic signal peaks over the lungs in children with community-acquired pneumonia using the new device "TREMBITA-CORONA". *Medical Science of Ukraine.* 2023. 19(1). 53-69. doi: 10.32345/2664-4738.1.2023.08.
12. Hurianov V.H., Liakh Yu.Ie., Parii V.D. Handbook of biostatistics. Analysis of medical research results in EZR packages (R-statistics). Study guide. 2018. 145-175 (in Ukrainian).

Received 03.04.2023

Revised 26.04.2023

Accepted 01.05.2023 ■

Information about authors

Yurii Marushko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: iurii.marushko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>; Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57375654800>

Olha Khomych, Assistant at the Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: redact@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9272-7159>; Scopus ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57221595866>

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

Information about funding. The research was self-financing.

Марушко Ю.В., Хомич О.В.

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

Чутливість і специфічність методу акустичної діагностики пневмонії пристроєм акустичного моніторингу «Trembita-Corona»

Резюме. Актуальність. Діагностика пневмонії складна та вимагає комплексного обстеження. Перспективним методом діагностики наразі є респіраторна акустика. **Мета дослідження:** оцінити можливість виявлення пневмонії за середньою потужністю, частотою і амплітудою акустичного сигналу при використанні пристрою акустичного моніторингу «Trembita-Corona». **Матеріали та методи.** Обстежено 193 дитини віком від 1 місяця до 18 років. Їх було розділено на дві групи: перша — 98 пацієнтів із позалікарняною пневмонією, друга — 95 здорових дітей. Усім дітям було проведено дослідження на пристрої акустичного моніторингу «Trembita-Corona». **Результати.** Чутливість методу виявлення пневмонії з використанням пристрою акустичного моніторингу «Trembita-Corona» за потужністю звукового сигналу в 4, 5, 6-й октаві становить від 90,8 до 99 %, а специфічність — від 87,4 до 100 %.

Чутливість методу виявлення пневмонії при застосуванні пристрою акустичного моніторингу «Trembita-Corona» за частотою акустичного сигналу в 3-й та 5-й октавах становить понад 60 %, а специфічність — 63,2 % у 3-й октаві та 100 % у 5-й октаві. Чутливість методу виявлення пневмонії з використанням пристрою акустичного моніторингу «Trembita-Corona» за амплітудою акустичного сигналу в 4, 5, 6-й октавах становить 88,9; 99,9 і 86,9 % відповідно, а специфічність — 100 % у 4-й та 5-й октаві і 87,4 % у 6-й октаві. **Висновки.** Пристрої акустичного моніторингу «Trembita-Corona» демонструє високу специфічність, чутливість та прогностичну цінність позитивного результату та прогностичну цінність негативного результату при заданій поширеності.

Ключові слова: діти; позалікарняна пневмонія; діагностика; пристрій акустичного моніторингу «Trembita-Corona»



Adverse events of replacement therapy in children with growth hormone deficiency

Abstract. Background. The purpose was to analyze and summarize the accumulated short-term and long-term safety data in children with growth hormone deficiency (GHD) treated using recombinant human growth hormone (rhGH) based on the results of a physical examination, assessment of vital signs, laboratory parameters, and follow-up. **Materials and methods.** The study was conducted at the Odessa Regional Children's Clinical Hospital from 2012 to 2022, with 92 children treated for GHD using rhGH at an average dose of 0.033 mg/kg/day. The evaluation of the safety of this therapy was based on assessing the incidence of adverse events (AEs) as a negative consequence of medical care. We analyzed both short-term and long-term outcomes. **Results.** When studying the short-term safety of rhGH therapy according to physical examination data, AEs were found in 18 (19.57 %) children, including intracranial hypertension (1), arthralgia (1), prepubertal gynecomastia (1), anemia (3), manifestation of latent adrenal insufficiency (3), latent thyroid insufficiency (2), impaired glucose tolerance (7). 20.6 (7.0 ÷ 34.2) % of patients with unacceptable adherence to rhGH therapy reported painful injections compared to 4.3 (–1.6 ÷ 10.2) % of children with acceptable compliance ($\chi^2 = 5.15$; $p = 0.02$). None of the children experienced serious adverse events such as scoliosis progression, slipped capital femoral epiphysis, edema, and impaired vital functions. AEs in terms of hematological and biochemical parameters were usually transient, often in combination with intercurrent diseases, and were not associated with rhGH. In long-term safety, there was no association between rhGH therapy and the risk of cancer, cardiac, and cerebrovascular diseases. Still, three children (3.26 %) had type 2 diabetes, with overweight in one case and obesity in two. **Conclusions.** In general, in the short-term context, rhGH therapy for children with GHD is safe. The pain at the injection site is a clinically significant AE as a cognitive emotional barrier to the adherence to rhGH therapy. From the point of view of the long-term safety of rhGH therapy, the fact that type 2 diabetes was detected in 3 (3.26 %) children with increased body weight and obesity is essential.

Keywords: children; recombinant human growth hormone; safety

Introduction

The Pediatric Endocrine Society has recently updated its guidelines for recombinant human growth hormone (rhGH) therapy in children with growth hormone deficiency (GHD) [1]. The new policies are more conservative than their predecessors and recommend short-term safety monitoring for potential issues like intracranial hypertension, slipped capital femoral epiphysis, and scoliosis progression. It is also recommended to reassess adrenal and thyroid axes after initiating GH therapy and monitor the GH recipient's glucose homeostasis. Long-term safety control includes monitoring cancer incidence and cardiovascular pathology [2]. Research has shown that GH therapy is safe for children with no known risk factors for can-

cer [3, 4]. When combined with environmental, genetic, and ethnic risk factors and comorbidities, rhGH therapy increases the risk of cardiac and cerebrovascular diseases in the long term [5]. Relevant studies have also examined the short-term and long-term safety of prolonged rhGH preparations administered once a week, once every two weeks, or monthly [6, 7]. Antibody production risk is also assessed in clinical research [8]. Overall, ensuring the safety of rhGH treatment is a top priority, and it has been found that therapy does not increase overall mortality in childhood rhGH recipients [9]. However, many observational studies that report on rhGH safety are short-term and not conducted independently of pharmaceutical companies [2].

The purpose was to analyze and summarize the accumulated short-term and long-term safety data on rhGH-treated children with GHD based on the results of a physical examination, assessment of vital signs, laboratory parameters, and follow-up.

Materials and methods

A prospective observational cohort study was conducted in 2012–2022 at the Odesa Regional Children's Clinical Hospital (Odesa, Ukraine) with the permanent inclusion of new patients. Ninety-two children with GHD (69 boys and 23 girls) who were treated with rhGH were enrolled. The diagnosis of GHD was based on an integrated evaluation of clinical signs, auxological data, bone age, cranial magnetic resonance imaging, and growth hormone release < 10 ng/ml in provocative testing. Essential therapy was performed with rhGH at an average dose of 0.033 mg/kg/day. At the beginning of treatment, the children's chronological age was 7.20 ± 0.36 years, they had a pronounced short stature ($SDS = -3.4 \pm 0.1$). The evaluation of the short-term and long-term safety of rhGH therapy in children with GHD was based on identifying the overall incidence of adverse events (AE), defined as any untoward medical occurrence in a patient. Recording the symptoms or disorders reported by the patient or identified during the interview, physical examination, laboratory tests, or other methods are recommended [10]. Children's adherence to rhGH therapy was assessed using the Morisky Medication Adherence Scale. The study has been approved by the local ethics committee and carried out following the WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Written informed consent was obtained from participants and their parents before study entry.

The categorical variables were expressed as frequency (percentage) and analyzed by χ^2 -test. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results and discussion

Short-term safety monitoring included the detection of AEs based on physical examination, vital signs, and hematological and biochemical parameters outside the normal laboratory range in children with GHD (Table 1).

According to a complete physical examination, AEs were found in 18 (19.57 %) GH recipients. Intracranial hypertension was diagnosed in 1 (1.09 %) child, arthralgia in 1 (1.09 %), prepubertal gynecomastia in 1 (1.09 %), anemia in 3 (3.26 %), manifestation of latent adrenal insufficiency

— in 3 (3.26 %), manifestation of latent thyroid insufficiency — in 2 (2.17 %), impaired glucose tolerance — in 7 (7.61 %) children with GHD. None of the observed children had serious adverse events, such as progression of scoliosis, slipped capital femoral epiphysis, and edema.

One of the methods for assessing the short-term safety of therapy was the evaluation of the site of rhGH injection (Table 2). Pathological signs at the injection site were detected in 22 (27.5 %) GH recipients, including redness in 3 (3.7 %), bruising in 4 (5.0 %), edema in 4 (5.0 %), itching in 2 (2.5 %) and pain in 9 (11.2 %) cases. The clinical significance of the pain at the injection site as a cognitive emotional barrier in the formation of acceptable adherence of patients with GHD to rhGH therapy has been detected. Among children with unacceptable adherence to rhGH therapy, painful injections were noted in 20.6 (7.0 ÷ 34.2) % of cases compared to 4.3 (–1.6 ÷ 10.2) % in those with acceptable adherence ($\chi^2 = 5.15$; $p = 0.02$).

In a cohort of children with GHD, rhGH therapy was not accompanied by impaired vital signs — blood pressure, respiratory rate, heart rate, and temperature. All GH recipients did not show any clinically significant abnormalities in visual assessment and heart rate measurements, PR interval, QRS complex, QT interval, and QTc interval on the standard 12-lead electrocardiogram.

According to the complete blood test panel, AEs were found in 38 (41.3 %) GH recipients. Changes in hemoglobin, hematocrit, erythrocyte count, mean corpuscular hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration, and mean corpuscular volume had clinical significance and were considered manifestations of anemia in 3 (3.3 %) children on rhGH therapy. In some GH recipients, AE manifested itself as a deviation in the number of leukocytes in 6 (6.5 %) cases, neutrophils in 5 (5.4 %), eosinophils in 4 (4.3 %), lymphocytes in 5 (5.4 %), and platelets in 1 (1.1 %). In most cases, the detected AEs were of a short-term transient nature, more often based on intercurrent pathology, and were not associated with rhGH. In the selected cohort of children with GHD, there were no cases of changes in the number of basophils and monocytes during rhGH therapy.

A biochemical blood test revealed AEs in 36 (39.1 %) patients, including deviations from the average level of total protein in 1 (1.1 %), uric acid in 1 (1.1 %), sodium in 1 (1.1 %), serum iron in 3 (3.3 %), transferrin in 3 (3.3 %), albumin in 3 (3.3 %), total cholesterol in 10 (10.9 %) and free fatty acids in 14 (15.2 %) children with GHD. All listed

Table 1. Frequency of adverse events in GH recipients based on physical examination, vital signs, and laboratory parameters, n; % (95% CI)

Adverse events	Age < 7 years (N = 46)	Age > 7 years (N = 46)	Total (N = 92)
Symptoms and disorders	7; 15.2 (4.8 ÷ 25.6)	11; 23.9 (11.6 ÷ 36.2)	18; 19.6 (11.5 ÷ 27.7)
Vital sign disorders	0	0	0
Blood test parameters	22; 47.8 (33.4 ÷ 62.3)	16; 34.8 (21.0 ÷ 48.5)	38; 41.3 (31.2 ÷ 51.4)
Biochemical parameters	8; 17.4 (9.1 ÷ 30.7)	4; 8.7 (3.4 ÷ 20.3)	12; 13.0 (7.6 ÷ 21.4)
Lipidogram parameters	10; 21.7 (12.3 ÷ 35.6)	14; 30.4 (19.1 ÷ 44.8)	24; 26.1 (18.2 ÷ 35.9)
Urinalysis parameters	5; 10.9 (4.7 ÷ 23.0)	4; 8.7 (3.4 ÷ 20.3)	9; 9.8 (5.2 ÷ 17.5)

Table 2. The frequency of adverse events at the site of rhGH injection in children with GHD, n; % (95% CI)

Adverse events	Age < 7 years (N = 42)	Age > 7 years (N = 38)	Total (N = 80)
Redness	2; 4.8 (1.3 ÷ 15.8)	1; 2.6 (0.5 ÷ 13.5)	3; 3.7 (1.3 ÷ 10.4)
Bruise	1; 2.4 (0.4 ÷ 12.3)	3; 7.9 (2.7 ÷ 20.8)	4; 5.0 (2.0 ÷ 12.2)
Edema	2; 4.8 (1.3 ÷ 15.8)	2; 5.3 (1.4 ÷ 17.3)	4; 5.0 (2.0 ÷ 2.2)
Itching	1; 2.4 (0.4 ÷ 12.3)	1; 2.6 (0.5 ÷ 13.5)	2; 2.5 (0.7 ÷ 8.7)
Pain	3; 7.1 (2.5 ÷ 19.0)	6; 15.8 (7.4 ÷ 30.4)	9; 11.2 (6.0 ÷ 20.0)

AEs had no clinical significance, they were sometimes associated with intercurrent diseases, had transient nature, and were not associated with GH therapy. In the GH recipient cohort, there were no cases of changes in the levels of urea, residual nitrogen, creatinine, potassium, chlorine, bicarbonate, calcium, phosphate, total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, lactate dehydrogenase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase.

Urinalysis revealed AEs in 9 children (9.78 %), including minor proteinuria in 1 (1.1 %), leukocyturia in 5 (5.4 %), erythrocyturia in 2 (2.2 %) and changes in urine color in 1 (1.1 %) case. The changes were transient and were not associated with rhGH. In the short term, GH recipients did not show bilirubin, glucosuria, ketonuria, pH, and specific gravity changes in urine.

The long-term safety evaluation for children with GHD was conducted over several years, with individual cases lasting up to 11 years. The results did not reveal an association between rhGH therapy and the risk of cancer, cardiac, and cerebrovascular diseases. However, three children (3.26 %) had type 2 diabetes, along with overweight in 1 child (1.09 %) and obesity in 2 (2.17 %).

Thus, assessing the short-term safety of rhGH therapy showed the absence of serious adverse events in the examined children. Among the identified AEs, intracranial hypertension, anemia, manifestations of latent adrenal insufficiency, latent thyroid insufficiency, and impaired glucose tolerance are of the most significant importance. Among AEs at the injection site, the clinical significance of pain as a barrier to the formation of adequate compliance with rhGH therapy was revealed. Overall, these data support the view of Allen D.B. et al. [11] that rhGH therapy can be considered safe in the short term for approved indications for GH use. Data on the long-term safety of rhGH therapy are consistent with the results of the study by Van der Steen M. et al. [12] on the association between rhGH therapy and an increased risk of type 2 diabetes in children with obesity, genetic predisposition, and poor lifestyle. It is known that AE can manifest itself not only as a medication side effect but also as psychological trauma [13]. According to our data, rhGH therapy is not associated with psychological harm in children with GHD. Moreover, according to our previous study, rhGH therapy leads to normalization of the psycho-emotional state and increases self-esteem in children with GHD [14].

Prospects for further research are continued monitoring of GH recipients for the potential development of long-term AE to prevent type 2 diabetes and cerebrovascular diseases.

Conclusions

1. In the short term, rhGH therapy in children with GHD can generally be considered safe based on the assessment of physical examination, vital signs, and laboratory parameters.

2. Painful injections should be regarded as a clinically significant AE, representing a cognitive emotional barrier in the formation of adherence to rhGH therapy in children with GHD.

3. Long-term rhGH therapy in children with GHD was associated with type 2 diabetes in 3 (3.26 %) overweight and obese children.

References

- Grimberg A., Allen D.B. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence. *Curr. Opin. Pediatr.* 2017 Aug. 29(4). 466-471. doi: 10.1097/MOP.0000000000000505.
- Cianfarani S. Safety of Pediatric rhGH Therapy: An Overview and the Need for Long-Term Surveillance. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021 Dec 24. 12. 811846. doi: 10.3389/fendo.2021.811846.
- Raman S., Grimberg A., Waguespack S.G. et al. Risk of Neoplasia in Pediatric Patients Receiving Growth Hormone Therapy — A Report From the Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015 Jun. 100(6). 2192-203. doi: 10.1210/jc.2015-1002.
- Swerdlow A.J., Cooke R., Albertsson-Wikland K. et al. Description of the SAGhE Cohort: A Large European Study of Mortality and Cancer Incidence Risks after Childhood Treatment with Recombinant Growth Hormone. *Horm. Res. Paediatr.* 2015. 84(3). 172-83. doi: 10.1159/000435856.
- Nelson C.P., Hamby S.E., Saleheen D. et al. Genetically determined height and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2015 Apr 23. 372(17). 1608-18. doi: 10.1056/NEJMoa1404881.
- Dauber A., Meng Y., Audi L. et al. A Genome-Wide Pharmacogenetic Study of Growth Hormone Responsiveness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020 Oct 1. 105(10). 3203-14. doi: 10.1210/clinem/dgaa443.
- Pampanini V., Deodati A., Inzaghi E., Cianfarani S. Long-acting growth hormone preparations and their use in children with growth hormone deficiency. *Horm. Res. Paediatr.* 2022 Feb 25. doi: 10.1159/000523791.
- Miller B.S., Velazquez E., Yuen K.C.J. et al. Long-Acting Growth Hormone Preparations — Current Status and Future Considerations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020 Jun 1. 105(6). e2121-33. doi: 10.1210/clinem/dgz149.
- Sävendahl L., Cooke R., Tidblad A. et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Aug. 8(8). 683-692. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30163-7.

10. Skelly C.L., Cassagnol M., Munakomi S. *Adverse Events*. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558963>.*
11. Allen D.B., Bacheljauw P., Bidlingmaier M. et al. *GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults*. *Eur. J. Endocrinol.* 2016 Feb. 174(2). 1-9. doi: 10.1530/EJE-15-0873.
12. Van der Steen M., Smeets C.C., Kerkhof G.F., Hokken-Koelega A.C. *Metabolic health of young adults who were born small for gestational age and treated with growth hormone, after cessation of growth hormone treatment: a 5-year longitudinal study*. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology.* 2017. 5(2). 106-116. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30422-3.
13. Maghnie M., Ranke M.B., Geffner M.E. et al. *Safety and Efficacy of Pediatric Growth Hormone Therapy: Results from the Full KIGS Cohort*. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2022. 107(12). 3287-3301. doi: 10.1210/clinem/dgac517.
14. Aryayev M., Senkivska L., Lowe J.B. *Psycho-Emotional and Behavioral Problems in Children with Growth Hormone Deficiency*. *Frontiers in Pediatrics.* 2021. 9. 707648. doi: 10.3389/fped.2021.707648.
- Received 18.04.2023
Revised 05.05.2023
Accepted 10.05.2023 ■

Information about authors

Aryayev M.L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3181-7518>
Senkivska L.L., MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 1, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0098-9317>

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

Аряєв М.Л., Сенківська Л.Л.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Небажані явища замісної терапії в дітей із дефіцитом гормону росту

Резюме. **Мета:** проаналізувати й узагальнити накопичені дані про короткострокову та довгострокову безпеку лікування рекомбінантним гормоном росту людини (рГРЛ) дітей із дефіцитом гормону росту (ДГР) на основі результатів фізикального обстеження, оцінки життєво важливих функцій, метаболічних параметрів та спостереження. **Матеріали та методи.** Дослідження проводилося на базі Одеської обласної дитячої клінічної лікарні з 2012 по 2022 рік і включало 92 пацієнтів із ДГР, які отримували лікування рГРЛ у середній дозі 0,033 мг/кг/добу. Оцінка безпеки такої терапії ґрунтувалася на визначенні загальної частоти небажаних подій (НП) як негативного наслідку медичної допомоги. **Результати.** При вивченні короткострокової безпеки терапії рГРЛ за даними фізикального обстеження у 18 (19,6 %) дітей виявлені НП, у тому числі внутрішньочерепна гіпертензія (1), артралгія (1), препубертатна гінекомастія (1), анемія (3), маніфестація прихованої адреналової недостатності (3), прихованої тиреоїдної недостатності (2), порушення толерантності до глюкози (7). У 20,6 (7,0 ÷ 34,2) % дітей із неприйнятною прихильністю до терапії рГРЛ виявлено болючість ін'єкцій

порівняно з 4,3 (-1,6 ÷ 10,2) % дітей із прийнятною прихильністю ($\chi^2 = 5,15$; $p = 0,02$). Жодна дитина не мала таких серйозних небажаних явищ, як прогресування сколіозу, епіфізіоліз головки стегна, набряки, порушення життєво важливих функцій. НП за гематологічними та біохімічними параметрами зазвичай були транзиторними, часто на тлі інтеркурентних захворювань, і не мали зв'язку з прийомом рГРЛ. У контексті довгострокової безпеки не виявлено зв'язку між терапією рГРЛ та ризиком онкологічних, кардіологічних та цереброваскулярних захворювань, але 3 дітей (3,26 %) мали цукровий діабет 2-го типу з надлишковою вагою в 1 дитини та ожирінням у 2 дітей. **Висновки.** У цілому в короткостроковій перспективі терапія рГРЛ є безпечною в дітей із ДГР. Біль у місці ін'єкції є клінічно значущою НП як когнітивно-емоційний бар'єр прихильності до терапії рГРЛ. З точки зору довгострокової безпеки терапії рГРЛ важливим є факт виявлення діабету 2-го типу в 3 (3,26 %) дітей із підвищеною масою тіла та ожирінням.

Ключові слова: діти; рекомбінантний гормон росту людини; безпека

L. Vakulenko¹, O. Obolonska¹, O. Nekhanevych¹, V. Golyk², T. Obolonska³¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine²Technical Officer, Disability and Rehabilitation, WHO Country Office in Ukraine, Dnipro, Ukraine³MEI "Scientific Medical Lyceum "Dnipro" of DRC, Dnipro, Ukraine

Association between upper extremity muscle function and perfusion in children for predicting the effectiveness of rehabilitation in the post-traumatic period

Abstract. Background. The adverse social situation in Ukraine and an increase in the number of injured children lead to a burden on trauma departments and rehabilitation centers. Looking for simple methods to help detect violations of compensatory mechanisms, one of which is the centralization of blood circulation, and impaired perfusion at the microcirculatory periphery level is of great current relevance. **Materials and methods.** A comprehensive clinical and functional examinations were applied to 44 children aged 10–15 years, 21 of them had home-related upper extremity fractures (main group), 23 otherwise healthy children served as the control group. All the children underwent the Box and Block Test (BBT), and the perfusion index (PI) from the extremities was recorded. **Results.** The BBT performance was characterized by a 1.6-fold decrease ($p < 0.05$) in the affected extremity of children aged 10–15 years under the rehabilitation treatment compared to that of the non-dominant extremity in healthy children and a 1.3-fold decrease ($p < 0.05$) in the healthy extremity compared to the dominant one. PI decreased to 2.52 ± 0.58 at rest in the main group children who underwent upper extremity rehabilitation treatment for injuries compared to 3.49 ± 0.34 ($p < 0.05$) in healthy children. PI reduced to 1.57 ± 0.56 in injured children at exercise loads versus 2.93 ± 0.91 ($p < 0.05$) in healthy children. The dynamics of recovery also differed and amounted to 2.82 ± 0.45 in the main group versus 4.00 ± 0.64 in the control group. Children with PI up to 1.5 ± 0.4 had significantly lower BBT scores at the beginning of exercise training. PI reduction to less than 1.5 allowed predicting a decrease in muscle functions, delayed wound healing, and the need for analgesia. With an increase in PI to 2.40 ± 0.54 during exercise training, children performed BBT better, while those who had a decrease in perfusion up to 0.98 ± 0.20 performed it twice as slowly ($p < 0.05$). As a study result, an association between the physical exercise load, changes in PI and BBT has been revealed. **Conclusions.** BBT scores were characterized by a 1.6-, 2.0- and 1.8-fold ($p < 0.05$) reduction during the first, second and third measurements, respectively, compared to those of healthy children. Characteristic feature of perfusion index was a statistically significant decrease before and during exercise training as well as slow dynamics of recovery. The correlations between perfusion index and BBT have proven the association of the rehabilitation processes and blood flow restoration.

Keywords: children; extremity injury; perfusion index; Box and Block Test; rehabilitation of children

Introduction

According to the statistical data for 2020, the percentage of childhood injuries as a cause of hospitalization was 30 % in the structure of injuries for the total Ukrainian population [1], but these rates have increased significantly since the beginning of military operations. According to international statistics, 80 % of all fractures in children occur in the upper

extremity, 86 % of which respond to a conservative treatment [2].

The quality and success of lost function restoration is an extremely important constituent part of the rehabilitation process [3, 4]. There are quite a lot of criteria for identifying the recovery dynamics, but the degree of a child's adaptation to loads, in particular, movement loading, is determined

mainly by a physician experience and is quite subjective. Therefore, it is particularly relevant today to address implementation issues related to evidence-based rehabilitation medicine [5]. Currently, many tests have been developed to evaluate muscle function in normal conditions and in various pathology. The most common and convenient one is the Box and Block Test (BBT) that measure upper extremity functional performance in children [6, 7].

On the other hand, the most pressing and yet most neglected aspect of recovery assessment is determining the state of volumetric blood flow, as a pledge of normal muscle oxygenation and response of organs and systems to changes in blood circulation. The non-invasive and easy-to-use tool for detecting the degree of blood flow adequacy using the perfusion index (PI) as well as its diagnostic capabilities were analyzed in adults with various pathology [8]. But from the currently available literature, we have not found data on an association between PI and muscle function in children.

The purpose of the study was to determine the perfusion state influence on the muscle functioning for predicting the efficiency of therapeutic exercise use when providing rehabilitative care for children with musculoskeletal injuries of traumatic origin.

Materials and methods

A single-center, prospective, open study was conducted at the Medical Rehabilitation and Physical Therapy Department of the CE “Regional Medical Family Health Center” of DRC from September to November 2022. A comprehensive clinical and functional examination involving 44 patients aged 10–15 years was performed. Group I included 21 children with home-related upper extremity injuries: 8 with a shoulder fracture, and 13 with a forearm fracture. Group II (controls) consisted of 23 otherwise healthy children of the same age. All examined children were right-handed. In group I, frequency of injuries of the left and right extremities was identical.

Inclusion criteria: the upper extremity injuries, written informed consent signed by parents prior to participation of their children in the study, rehabilitation period.

Exclusion criteria: concomitant cardiovascular and nervous system diseases, somatic diseases, immobilization of the affected extremity, polytrauma.

All the children of group I underwent rehabilitative courses, which included therapeutic gymnastics aimed at improving muscle function, work on a functional desk to improve motor control of the arm.

Muscle function was determined according to the standard method of ergotherapeutic BBT, which was performed based on the technique described by Mathiowetz et al. [9]. Children were seated in a chair with their feet planted on the floor, in front of a testing box placed on a table and partitioned into two compartments, one of which contained 150 cubes. The box was positioned lengthwise and along the midline of participants, who were instructed to put their hands on the sides of the box, and the compartment with cubes corresponded to the hand being tested. The goal was to grasp one cube at a time with the testing hand and move it over a divider to the other compartment of the box as fast as possible. The test results were evaluated by the total num-

ber of cubes transported in 1 minute [9]. All the participants were tested 3 times with the unaffected upper extremity first and repeated the same process with the affected one. At the beginning of each extremity testing, a 15-second practice period was provided. Elbows were constantly located at the table height level. Mean values of the obtained results were calculated for the analysis.

PI was measured to evaluate volumetric blood flow functionality using photoplethysmography with a Masimo SET Radical pulse oximeter. The blood oxygen saturation index (SpO₂) was additionally analyzed to rule out systemic blood circulation and respiratory disorders. The group of otherwise healthy children was examined for setting normative values of PI.

The first PI recordings were performed at rest, the second measurements — after 10-minute physical activity (ten squats, walking), and the third ones — five minutes after exercising. The examined participants were sitting, and the first PI measurements were obtained after a 5-minute rest using the pulse oximeter. The fingernails were without any polish, and there was no any temporary or permanent tattoo on the fingers. The pulse oximeter probe was attached to the middle finger of each hand one by one. The findings were taken after one minute of attachment to the finger for not less than three seconds and saved for further evaluation [10].

In group I, the PI was compared between the affected and unaffected extremities, in group II — between the non-dominant (left-hand finger) and the dominant (right-hand finger) measurements.

Methods of non-parametric statistics were used for statistical processing of the obtained data.

The study was carried out in accordance with the requirements of bioethics, which are given in the World Medical Association’s Declaration of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects” and the “Universal Declaration on Bioethics and Human Rights” (UNESCO), approved by the Ethics Commission for scientific research, experimental developments and scientific works of Dnipro State Medical University (Minutes No. 8, 26.04.23). All parents provided written informed consent for examination of their children and publication of the study results.

Results

The mean age of the examined children was 13.8 ± 2.2 years in group I and 13.6 ± 2.1 years in group II. The groups were representative in terms of the body weight and sex. The examinations were performed 19 ± 4 days after the extremity injury following cast removal.

There were no statistically significant differences in the results depending on the age of the children. Table 1 shows the scores of BBT performance.

We have found that BBT scores for unaffected extremity in group I were statistically significantly lower than those of healthy children. The first BBT in children aged 10–15 years who underwent rehabilitation treatment was characterized by a 1.6-fold decrease ($p < 0.05$) in scores of the affected extremity performance compared to those for the non-dominant left extremity in healthy children.

The second measurement has detected amplified changes in group II since BBT scores decreased significantly compared to the first measurement ($p < 0.05$) and were more than 2 times lower than those for the non-dominant hand ($p < 0.05$). The third measurement has shown a medium BBT scores in group I, since it was 1.8 times decreased ($p < 0.05$) compared to that in healthy children.

Post-treatment BBT scores for the unaffected upper extremity were also statistically significantly lower compared to those in the control group ($p < 0.05$). The third measurement has revealed the greatest difference in findings considering 1.4 times lower BBT scores ($p < 0.05$) compared to the healthy children. This resulted in the need to further examine the children with upper extremity injuries.

The following data were obtained by determining PI in children of groups I and II (Table 2).

PI statistically significant decreased in group I patients aged 10–15 years who underwent upper extremity rehabilitation treatment compared to values in healthy children: 2.52 ± 0.58 versus 3.49 ± 0.34 ($p < 0.05$) at rest, 1.57 ± 0.56 versus 2.93 ± 0.91 ($p < 0.05$) during physical exercises, and 2.82 ± 0.45 versus 4.00 ± 0.64 ($p < 0.05$) during the recovery process, respectively.

The PI dynamics at the time of physical exercise was different in the two groups of children. Group I demonstrated

a 1.6-times ($p < 0.05$) statistically significantly decrease compared to the first PI measurement, which could have been caused by the presence of upper extremity vasospasm, but post-exercise PI recovered to the low baseline values in 5 minutes. In the meantime, PI moderately decreased in group II during a 10-minute physical exercises and then increased statistically significantly (by 1.4 times; $p < 0.05$) compared to the baseline.

There were no statistically significant differences in SpO_2 between the two groups of children considering SpO_2 normal ranges during the examination.

In addition, extremely low PIs (less than 1.5) in group I patients during the second measurement (after the 10-minute physical exercises) were analyzed. These children had not only difficulties with muscle functions, but also delayed wound healing, a longer and more pronounced pain syndrome that needed supplementary analgesia and was accompanied by efforts in motor extremity movements as well as a decrease in muscle function when performing BBT (Table 3).

Patients with decreased PI as low as 1.5 ± 0.4 had significantly lower BBT scores at the beginning of exercise training. Children performed the test better if there was an increase in PI during exercise training to 2.40 ± 0.54 , while those whose PI were decreased to 0.98 ± 0.20 , performed the BBT twice slower ($p < 0.05$).

Table 1. BBT score

Parameters	Measurements	Group I, n = 21	Group II, n = 23	p_{I-II}
Affected extremity in group I, left extremity in group II	1	45 ± 6	72 ± 5	< 0.05
	2	$39 \pm 4^*$	79 ± 3	< 0.05
	3	41 ± 9	74 ± 9	< 0.05
Unaffected extremity in group I, right extremity in group II	1	54 ± 3	69 ± 3	< 0.05
	2	$67 \pm 5^*$	64 ± 5	No
	3	$52 \pm 7^{**}$	71 ± 3	< 0.05

Notes: when comparing independent samples, the Mann-Whitney test was used; * – significant difference compared to the 1st measurement; ** – significant difference compared to the 2nd measurement, $p < 0.05$; No – no differences were observed according to Wilcoxon signed-ranked test.

Table 2. Perfusion index and blood oxygen saturation in the examined children, $M \pm s$ (Me; Q_1 – Q_3)

Parameter	Measurements	Group I, n = 21	Group II, n = 23	p_{I-II}
PI	1	2.52 ± 0.58 (2.6; 3.5–1.78)	3.49 ± 0.34 (3.5; 3.1–4.2)	< 0.05
	2	1.57 ± 0.56 (1.65; 0.56–3.5)*	2.93 ± 0.91 (3.1; 2.11–4.15)	< 0.05
	3	2.82 ± 0.45 (2.9; 2.4–4.3)**	4.00 ± 4.64 (4.3; 2.9–5.1)**	< 0.05
SpO_2 , %	1	96.70 ± 1.84 (97; 95–98)	96.80 ± 1.39 (97; 96–98)	> 0.05
	2	97.40 ± 1.55 (98; 96.3–98.8)	95.70 ± 1.57 (96; 94.5–96)	> 0.05
	3	97.70 ± 1.51 (98; 96.8–99)	96.30 ± 1.21 (96; 95–97)	> 0.05

Notes: when comparing independent samples, the Mann-Whitney test was used; * – significant difference compared to the 1st measurement; ** – significant difference compared to the 2nd measurement, $p < 0.05$; $p < 0.05$ according to Wilcoxon signed-ranked test.

The following results were obtained after conducting a correlation analysis between the PI and the BBT scores. A strong direct correlation has been found between these parameters at each measurement on the affected and unaffected extremities in group I children (Table 4).

Discussion

Examination and treatment of injured pediatric patients requires a multidisciplinary approach and well-organized rehabilitation support. First of all, it should be aimed at ensuring the complete restoration of blood circulation and hemodynamics [11].

Another aspect to which attention should be paid is that fractures not only significantly limit motor activity of children, but also have further socio-economic implications [2]. And since the principal goal of any rehabilitation is to improve dexterity function, we decided to use the BBT in our evaluations. It is one of the widely used dexterity assessments (manual dexterity tests) to evaluate the ability to quickly perform extremity movements in children. Even though these manual dexterity tests do not provide direct assessment of extremity function in daily life, they may be useful as additional tools to assess rehabilitation effectiveness in clinical trials [6, 7, 12, 13].

Nowadays, the test is becoming more widely used in pediatric practice. The BBT is now attributed to one of the most common and convenient tests that measure extremity function in children [6]. It is suitable for pediatric patients for several reasons. Firstly, the BBT is the method to evaluate the basic components of manual dexterity, including grasping, holding, transferring, and releasing. Secondly, the

instructions are simple to explain, and the test is easy to understand. Thirdly, the whole test takes only one minute to complete, so most children have enough attention to perform it. Conclusively, repeated measurements have been reported to be proper for estimating the motor improvements during rehabilitation programs [12].

Currently, the largest number of publications is related to the use of the BBT to evaluate the effectiveness of neurorehabilitation programs in children with cerebral palsy [12–15].

Similar to our work, Zapata-Figueroa V. et al. have found no correlations between BBT scores and age [13].

The results of our work obtained through the use of the BBT have suggested decreased muscle functions in children with the upper extremity injuries, which were progressively worsened during the test and maximally reduced at the second measurement. At the same time, the dynamics moved in the opposite direction at the second measurement in the control group that was clear from the best and highest results shown by the children.

Like many earlier studies, our analysis has shown that the BBT is a reliable, valid, and user friendly test that can be applied to evaluate treatment and rehabilitation outcomes in children with upper extremity injuries.

Since the scores of the BBT performed by the unaffected extremity were also different and statistically significantly lower compared to those in the control group, it then became necessary to evaluate peripheral circulation disorders in these children.

Today, there is an opportunity to use simple and available techniques with regard to rapid diagnosis of peri-

Table 3. Associations between PI and complaints in the examined children, n (%)

Parameters	PI > 1.5, n = 10	PI < 1.5, n = 11	p
Delayed wound healing*	0 (0)	10 (91)	< 0.05
Pain related to physical exercises	5 (50)	9 (86)	< 0.05
Decreased extremity movements	5 (50)	5 (45)	No
Low BBT scores*	2 (20)	10 (91)	< 0.05
Increased heart rate	5 (50)	11 (100)	< 0.05
SpO ₂ less than 94 %	0 (0)	0 (0)	No

Notes: the χ^2 test and the Fisher's exact test were used; * – statistically significant difference between groups; No – no differences were observed.

Table 4. Dynamic correlations between PI and BBT scores in group I

Parameters	p	
<i>BBT of the unaffected extremity</i>		
The 1 st measurement	0.480	< 0.05
The 2 nd measurement	0.322	< 0.05
The 3 rd measurement	0.233	< 0.05
<i>BBT of the affected extremity</i>		
The 1 st measurement	0.555	< 0.05
The 2 nd measurement	0.455	< 0.05
The 3 rd measurement	0.559	< 0.05

peripheral blood circulation disorders [10, 16]. Since it is PI that provides information about the state of peripheral blood flow, it has become an idea of applying it in this work to predict the effectiveness of rehabilitation in children with fractures of the upper extremities in resource-constrained settings.

PIs taken from measuring the ratio between the pulsatile signal during arterial blood flow in the peripheral tissue and the non-pulsatile signal with a pulse oximeter are indirect indicators of peripheral perfusion [10, 17].

The value of PI depends on such factors as the intensity of volumetric peripheral blood circulation, blood filling of the microcirculatory bed, capillary density networks [10, 16].

A study by Wang J. et al. was aimed at evaluating the effect of PI on predicting the success of supraclavicular brachial plexus block in children under general anesthesia with different drugs. The authors have revealed that the comparison of PI on the blocked and non-blocked sides could be helpful to evaluate the effect of nerve block postoperatively in children with upper extremity fractures [18].

So far only one study in the available literature has evaluated the effectiveness of PI measurement in pediatric trauma patients. This study was conducted in Turkey and included 91 injured children aged 28 days to 18 years who had severe upper extremity injuries and were hospitalized to a pediatric intensive care unit. The researchers have concluded that PI could be used to objectively assess the state of peripheral perfusion in addition to hemodynamic markers. And besides, the mean PI of all trauma patients was 1.53 ± 0.91 , whilst the median value was 1.3 in this study [11].

In this paper, we have concluded that decreased muscle functions, delayed wound healing, and the need for additional analgesia could be predicted in children with injured upper extremities at PI below 1.5.

We have demonstrated that the use of PI measurement in injured children is the non-invasive, easy-to-use and real-time method allowing timely prediction of delayed recovery processes and maladaptive response to exercise. Moreover, in our study, we have found correlations of PI and BBT scores proving the association between rehabilitation processes and restoration of blood flow (namely, capillary filling).

In our assessment, the capillary filling index along with traditional indicators, such as heart rate and blood oxygen saturation, can be used to assess adaptation mechanisms and the rehabilitation outcomes. The reason for these conclusions was the findings obtained from children with PI decreased to 0.98 ± 0.20 , since they performed the BBT 2 times slower ($p < 0.05$) than controls. The BBT scores at the beginning of exercise training were slightly better, if the values of PI were decreased to 1.5 ± 0.4 . At the same time, children who had decreased PI during exercise training only up to 2.40 ± 0.54 showed the best BBT performance.

Thus, PI and BBT scores are reliable criteria that can be more commonly used to assess the mechanisms of adaptation and the rehabilitation outcomes in children with upper extremity injuries.

Conclusions

1. The BBT scores in children aged 10–15 years who underwent rehabilitation treatment for upper extremity fractures have been found to be 1.6 times lower ($p < 0.05$) compared to those of the non-dominant hand in healthy children and 1.4 times ($p < 0.05$) lower for the unaffected extremity compared to the dominant one in healthy children.

2. Characteristic feature of perfusion index in children aged 10–15 who underwent rehabilitation treatment for upper extremity fractures was its statistically significant decrease before exercise training to 2.52 ± 0.58 versus 3.49 ± 0.34 ($p < 0.05$) in healthy children; during exercises — to 1.57 ± 0.56 versus 2.93 ± 0.91 ($p < 0.05$), as well as different recovery dynamics: 2.82 ± 0.45 versus 4.00 ± 4.64 ($p < 0.05$), respectively.

3. Capillary filling index is a reliable indicator in assessing adaptation mechanisms and the rehabilitation outcomes. Perfusion index lower than 1.5 can be used to predict decreased muscle functions, delayed wound healing, and the need for analgesia.

4. The correlations of perfusion index and BBT scores have proven the association between the processes of rehabilitation and blood flow restoration.

References

1. Литвинова Л.О., Донік О.М., Гречишкіна Н.В. Аналіз динаміки дитячого травматизму в Україні. Сучасні медичні технології. 2020. 2. 49–53.
2. Merckaert S., Chaibi E., Meriem S., Kwiatkowski B., Divjak N., Zambelli P.Y. Epidemiology of Pediatric Upper Extremity Fractures in a Tertiary Care Center in Switzerland. *Pediatr. Emerg. Care.* 2021. 37(12). e825–e835. doi: 10.1097/PEC.0000000000002047.
3. World Health Organization: Rehabilitation: key for health in the 21st century. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/health-topics/rehabilitation/call-for-action/key-for-health21stcentury.pdf?sfvrsn=43cebb7_5.
4. Frontera W.R., Stucki G., Engkasan J.P., Francisco G.E., Gutenbrunner C., Hasnan N. et al. European Academy of Rehabilitation Medicine; Association of Academic Physiatrists; International Society of Physical and Rehabilitation Medicine. Advancing Academic Capacity in Physical and Rehabilitation Medicine to Strengthen Rehabilitation in Health Systems Worldwide: A Joint Effort by the European Academy of Rehabilitation Medicine, the Association of Academic Physiatrists, and the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine. *J. Rehabil. Med.* 2022 Jul 6. 54. jrm00310. doi: 10.2340/jrm.v54.3510.
5. Negrini S. Evidence in Rehabilitation Medicine: Between Facts and Prejudices. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2019 Feb. 98(2). 88–96. doi: 10.1097/PHM.0000000000001033.
6. Козьяк В.І., Качмар О.О., Гасюк М.Б., Матюшенко О.А., Кушнір А.Д. Методи оцінки функції руки при неврологічній патології. Огляд літератури. Міжнародний неврологічний журнал. 2018. 1(95). 53–62. doi: 10.22141/2224-0713.1.95.2018.127408.
7. Kontson K., Marcus I., Myklebust B., Civillico E. Targeted box and blocks test: normative data and comparison to standard tests. *PLoS One.* 2017. 12(5). e0177965. doi: 10.1371/journal.pone.0177965.
8. Курсов С.В. Перфузионный индекс в практике анестезиологии и интенсивной терапии (обзор литературы). *Медицина неотложных состояний.* 2015. 7(70). 20–25.

9. Mathiowetz V., Volland G., Kashman N., Weber K. Adult norms for the box and block test of manual dexterity. *Am. J. Occup. Ther.* 1985. 39. 386-91.
10. Swain S.M., Lata M., Kumar S., Mondal S., Behera J.K., Mondal H. A Cross-Sectional Study on the Agreement of Perfusion Indexes Measured on Different Fingers by a Portable Pulse Oximeter in Healthy Adults. *Cureus.* 2022. 14(5). e24853. doi: 10.7759/cureus.24853.
11. Alakaya M., Arslanköylü A.E. Evaluation of perfusion index in pediatric trauma patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2022. 28(5). 593-598. doi: 10.14744/tjtes.2021.68145.
12. Liang K.J., Chen H.L., Shieh J.Y., Wang T.N. Measurement properties of the box and block test in children with unilateral cerebral palsy. *Sci. Rep.* 2021. 11(1). 20955. doi: 10.1038/s41598-021-00379-3.
13. Zapata-Figueroa V., Ortiz-Corredor F. Assessment of Manual Abilities Using the Box and Block Test in Children with Bilateral Cerebral Palsy. *Occup. Ther. Int.* 2022. 2022. 9980523. doi: 10.1155/2022/9980523.
14. Araneda R., Ebner-Karestinos D., Paradis J., Saussez G., Friel K.M., Gordon A.M., Bleyenheuft Y. Reliability and responsiveness of the Jebsen-Taylor Test of Hand Function and the Box and Block Test for children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2019. 61(10). 1182-1188. doi: 10.1111/dmcn.14184.
15. Figueiredo P.R.P., Mancini M.C., Feitosa A.M., Teixeira C.M.M.F., Guerzoni V.P.D. et al. Hand-arm bimanual intensive therapy and daily functioning of children with bilateral cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Dev. Med. Child Neurol.* 2020. 62(11). 1274-1282. doi: 10.1111/dmcn.14630.
16. Футуйма Ю.М., Беденюк А.Д., Кульбаба І.Я. Значення перфузійного індексу для швидкої діагностики різних форм синдрому діабетичної стопи в виборі адекватної патогенетичної тактики хірургічного лікування. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2021. 2. 168-173. doi: 10.11603/1811-2471.2021.v.i2.12220.
17. Ozakin E., Yazlamaz N.O., Kaya F.B., Karakilic E.M., Bilgin M. Perfusion Index Measurement in Predicting Hypovolemic Shock in Trauma Patients. *J. Emerg. Med.* 2020. 59(2). 238-245. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.04.010.
18. Wang J., Deng L., Xu A. Evaluation of prediction effect of perfusion index for supraclavicular brachial plexus block in children: protocol for a randomized trial. *Trials.* 2022. 23(1). 629. doi: 10.1186/s13063-022-06597-y.

Received 09.04.2023

Revised 20.04.2023

Accepted 02.05.2023

Information about authors

Liudmyla Vakulenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>

Olha Obolonska, PhD, Assistant of Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: o_obolonskaja@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9863-1828>

Oleh Nekhanevych, MD, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine and Valeology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 202@dmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0307-784X>

Volodymyr Golyk, PhD, Associate Professor, Technical Officer, Disability and Rehabilitation, WHO Country Office in Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: volodymyrgolyk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5106-6382>

Tamara Obolonska, Student, MEI "Scientific Medical Lyceum "Dnipro" of DRC, Dnipro, Ukraine; e-mail tamara.obolonska@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-0382-3576>

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.

Вакулєнко Л.І.¹, Оболонська О.Ю.¹, Неханевич О.Б.¹, Голик В.А.², Оболонська Т.О.³

¹Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

²Бюро ВООЗ в Україні, відділ з питань обмежень життєдіяльності та реабілітації, м. Дніпро, Україна

³КЗО «Науковий медичний ліцей «Дніпро» ДОР, м. Дніпро, Україна

Залежність функції м'язів верхніх кінцівок від перфузії при прогнозуванні ефективності реабілітації в посттравматичному періоді в дітей

Резюме. Актуальність. Неприятлива соціальна ситуація в Україні та збільшення кількості травмованих дітей призводить до навантаження на травматологічні відділення й реабілітаційні центри. Пошук простих методів, що допоможуть виявити порушення компенсаторних механізмів, таких як централізація кровообігу, й порушення перфузії на рівні периферичного мікроциркуляторного русла є надзвичайно актуальним. **Матеріали та методи.** Проведено комплексне клініко-функціональне обстеження 44 пацієнтів віком 10–15 років: 21 з переломами верхніх кінцівок побутового характеру (основна група), 23 умовно здорові дітини становили контрольну групу. Усім дітям проводився тест «Коробка та кубики» (ТКК) та вимірювання перфузійного індексу (ПІ) на кінцівках. **Результати.** Особливостями ТКК в дітей 10–15 років, які проходили реабілітаційне лікування, було зниження результату на ураженій кінцівці в 1,6 раза порівняно з показниками недомінуючої руки у здорових дітей та в 1,3 раза — на здоровій кінцівці проти домінуючої. Особливістю ПІ в пацієнтів основної групи, яким проводилось реабілітаційне лікування з приводу травм верхніх кінцівок, було його зниження у спокої до $2,52 \pm 0,58$ проти $3,49 \pm 0,34$ ($p < 0,05$) у здорових дітей. При виконанні вправ

у хворих дітей відбувалось зниження ПІ до $1,57 \pm 0,56$ проти $2,93 \pm 0,91$ ($p < 0,05$) у здорових. Динаміка відновлення також відрізнялась і становила $2,82 \pm 0,45$ у хворих проти $4,00 \pm 0,64$ ($p < 0,05$) у контрольній групі. Діти з ПІ до $1,5 \pm 0,4$ мали значно нижчі показники ТКК на початку тренування. При рівні ПІ $< 1,5$ можна прогнозувати зниження м'язових функцій, уповільнення загоювання ран та потребу в знеболюванні. За умови зростання ПІ протягом тренування до $2,40 \pm 0,54$ діти виконували ТКК краще, а пацієнти, у яких перфузія знизилась до $0,98 \pm 0,20$ ($p < 0,05$), проходили тест двічі повільніше. У результаті дослідження виявлено зв'язок між фізичним навантаженням, змінами ПІ й показників ТКК. **Висновки.** ТКК характеризувався зниженням значень у 1,6; 2,0 та 1,8 раза під час першого, другого та третього вимірювання відповідно порівняно з показниками здорових дітей. Особливістю перфузійного індексу було його статистично значуще зниження до й протягом виконання вправ, а також зменшення динаміки відновлення. Кореляція між ПІ і ТКК доводить спорідненість процесів реабілітації та відновлення кровотоку.

Ключові слова: діти; травма кінцівок; перфузійний індекс; коробковий тест; реабілітація дітей

Рання діагностика уражень гепатобіліарної системи при муковісцидозі в дітей

Резюме. Актуальність. Збільшення тривалості життя хворих на муковісцидоз сприяє формуванню тяжкої патології гепатобіліарної системи, призводячи до розвитку біліарного цирозу з летальним кінцем. Метою дослідження було поглиблене вивчення клінічних особливостей ураження печінки, пошук методів раннього виявлення і визначення ступеня його тяжкості. **Матеріали та методи.** Обстежено 108 хворих на муковісцидоз дітей віком 0–17 років. Стадія фіброзу визначалася за допомогою транз'єнтної еластографії на апараті FibroScan®502 (Echosens, Франція). Вивчалася активність ферментів (аланінамінотрансфераза, аспартат-амінотрансфераза, лужна фосфатаза, гамма-глутамілтранспептидаза, лактатдегідрогеназа-5), ультразвукових параметрів печінки на різних стадіях фіброзу печінки. **Результати.** У 29,6 % хворих на муковісцидоз дітей визначалися фібротичні зміни паренхіми печінки різного ступеня вираженості (коливання медіани еластичності печінки становили від 5,9 до 49,0 кПа), з них у половини дітей (14,8 %) виявлено цироз печінки. Встановлено залежність підвищення активності лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази, лактатдегідрогенази-5 і збільшення лівої частки печінки, зменшення коефіцієнта k — співвідношення розмірів правої та лівої часток печінки від ступеня фіброзу F1-F4 ($p < 0,05$). **Висновки.** Рання діагностика ураження гепатобіліарної системи при муковісцидозі в дітей полягає у визначенні підвищеної активності лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази, лактатдегідрогенази-5, змін ультразвукових параметрів печінки й уточненні ступеня фіброзу печінки за допомогою транз'єнтної еластографії FibroScan за шкалою METAVIR. Вік хворої на муковісцидоз дитини понад 6 років, чоловіча стать і наявність у генотипі делеції $\Delta F508$ визначають високу ймовірність ураження гепатобіліарної системи.

Ключові слова: діти; муковісцидоз; гепатобіліарна система; фіброз печінки; цироз

Вступ

Муковісцидоз (МВ), або кістозний фіброз (Cystic Fibrosis) — найбільш поширене серед народів європейської раси моногенне автосомно-рецесивне захворювання обміну речовин, яке характеризується прогресивним перебігом, порушенням життєво важливих функцій організму, раннім формуванням ускладнень, ранньою інвалідизацією дітей і високим рівнем смертності [1]. Щорічно в Україні народжується близько 300 хворих на МВ, частота гетерозиготних носіїв гена МВ в популяції становить 5 %. Останніми десятиріччями завдяки кращому розумінню патогенезу, вдосконаленню діагностики й лікувально-реабілітаційних заходів значно зросла середня тривалість життя хворих на МВ: з 5

років у 1970 р. до 24 років в Україні та понад 45 років у 2016 році в країнах Західної Європи [1–3].

Встановлено, що збільшення тривалості життя хворих на МВ сприяє формуванню тяжкої патології гепатобіліарної системи, призводячи до розвитку біліарного цирозу з летальним кінцем [2–5]. У літературі є повідомлення про високу частоту ураження печінки при МВ (від 20 до 80 %) з характерним малосимптомним перебігом [5, 6]. На особливу увагу заслуговують дані про те, що клінічні прояви біліарних порушень виникали в стадії сформованого цирозу і свідчили про пізню діагностику патології жовчовидільної системи [4, 7]. Існує судження про зв'язок гепатомегалії з тяжкістю гістологічних змін у печінці [5, 8]. З цих пози-

цій актуальним є визначення особливостей ураження гепатобіліарної системи при МВ, розробка критеріїв виявлення патологічних порушень на ранніх стадіях розвитку процесу. Необхідність проведення таких досліджень підтверджена в роботах низки авторів [8–13]. Дискутабельним залишається питання про закономірності формування біліарної патології при МВ: відзначається висока частота ураження печінки в осіб чоловічої статі, існують протилежні точки зору щодо зв'язку ураження печінки з мутаціями гена МВ [5–8].

Наведені дані дають основу для поглибленого вивчення клінічних особливостей ураження гепатобіліарної системи при МВ, пошуку адекватних методів раннього виявлення і визначення ступеня його тяжкості. Подальші перспективи вдосконалення лікувальних комплексів пов'язані з розробкою методів запобігання прогресуванню патологічного процесу в печінці, що дозволить продовжити життя хворих на МВ при поліпшенні її якості.

Мета дослідження: розробка й наукове обґрунтування ранньої діагностики ураження гепатобіліарної системи при МВ у дітей.

Матеріали та методи

За період 2010–2020 років у Центрі муковісцидозу на базі Одеської обласної дитячої клінічної лікарні було обстежено 108 хворих на МВ дітей віком від 0 до 17 років. Дослідження здійснювалося відповідно до положень GCP (Good Clinical Practice), Гельсінської декларації (1964, зі змінами 2013 року), було схвалено локальним біоетичним комітетом лікарні. На проведення дослідження було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів). Критерії включення в дослідження: МВ; вік пацієнтів від 0 до 17 років; відсутність інших хронічних супутніх захворювань; інформована згода батьків і дитини на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: тяжкі супутні вроджені та набуті захворювання; відсутність згоди батьків і/або дитини на участь у дослідженні.

У всіх пацієнтів використовували традиційні клінічні методи обстеження, вивчали результати загальних клінічних лабораторних і біохімічних досліджень крові, сечі й калу, проводили ультразвукову діагностику органів черевної порожнини, езофагогастроудоденоскопію, потову пробу зі стимулюванням потовиділення електрофорезом з пілокарпіном. Вивчалася активність сироваткових ферментних маркерів гепатобіліарної патології: аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), лактатдегідрогенази-5 (ЛДГ-5). Функціональний стан гепатоцитів оцінювався за даними ультразвукового сканування біліарного тракту з використанням доплерівських датчиків, радіоізотопної гепатосцинтиграфії з міченим колоїдом ^{99m}Tc , транз'єнтної еластографії на апараті FibroScan[®]502 (Echosens, Paris, France). Еластографія, яка використовує коливання низької частоти, що генеруються ультразвуковим перетворювальним датчиком, дозволила отримати кількісну оцінку еластичності печінки в кілопаскалях (кПа) і визначити стадію

фіброзу за шкалою METAVIR (показник еластичності печінки $\leq 5,8$ кПа відповідав відсутності фіброзу (F0), 5,9–7,0 кПа — фіброзу F1, 7,1–9,4 кПа — фіброзу F2, 9,5–12,5 кПа — фіброзу F3, $> 12,5$ кПа — фіброзу F4, або цирозу печінки) [14, 15]. Пункційна біопсія печінки не застосовувалася через інвазивність і високий ризик розвитку ускладнень.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica 10 (StatSoft Inc., США) та інтернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis). Для перевірки статистичних гіпотез про відмінності відносних частот у двох незалежних вибірках використовували визначення відношення шансів і досягнутий рівень значущості (p). Для оцінки вірогідності розбіжностей між порівнюваними вибірками використовувалися критерій Стьюдента і непараметричний критерій Смирнова. Отримані розбіжності вважалися невинуватливими при вірогідності $p < 0,05$. Для визначення взаємозв'язків між вивченими біохімічними, ультразвуковими показниками і тяжкістю ураження гепатобіліарної системи застосовувався кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів кореляції (r), рангової кореляції Спірмена (ρ). Прогностичне значення біохімічних та ультразвукових параметрів печінки щодо ймовірності виникнення ураження гепатобіліарної системи при МВ з'ясовувалося за допомогою чутливості, специфічності та прогностичної цінності тестів.

Результати

З 2010 по 2020 роки було обстежено 108 хворих на МВ дітей віком 0–17 років. Розподіл хворих за віком і статтю виявив незначне переважаючі хлопчиків (53,7 %) і дітей дошкільного віку: 0–3 роки — 18,5 %, 4–6 років — 31,5 %, 7–9 років — 27,8 %, 10–17 років — 22,2 %.

Загальне клінічне обстеження виявило збільшення печінки від 1 до 5 см нижче від краю реберної дуги в 98 пацієнтів (90,7 %), з яких у 16 (14,8 %) відзначався гострий малорухоми край. У 32 дітей (29,6 %) печінка була щільною, горбистою поверхнею. У 8 дітей (7,4 %) спостерігалася збільшення селезінки від 1 до 7 см. При ультразвуковому дослідженні в більшості хворих (88,9 %) визначалися неоднорідність акустичної структури печінки, мозаїчність з дрібновогнищевими ділянками склерозування (67,4 %), розростання сполучної тканини, надлишковий розвиток сполучної тканини у воротах печінки й селезінки (25,9 %). Клінічні прояви ураження гепатобіліарної системи в дітей із МВ відрізнялися малосимптомним, латентним перебігом, а результати гематологічних і біохімічних досліджень не були інформативними для уточнення патологічних змін у паренхімі печінки. Діагностика структурних порушень виявилася можливою лише за допомогою сучасних методів візуалізації органа. Розподіл хворих на МВ дітей за ступенем вираженості фіброзу печінки за даними транз'єнтної еластографії (FibroScan, Echosens, France) був таким: F0 (відсутність фіброзу) — 76 пацієнтів (70,4 %), F1 (мінімальний фіброз) — 3 ди-

тини (2,8 %), F2 (помірний фіброз) — 5 дітей (4,6 %), F3 (виражений фіброз) — 8 дітей (7,4 %), F4 (цироз печінки) — 16 хворих (14,8 %). Отримані результати виявили відсутність фіброзу печінки в 70,4 % пацієнтів з МВ і наявність фібротичних змін різного ступеня тяжкості у 29,6 % хворих на МВ дітей (коливання медіани еластичності печінки становили від 5,9 до 49,0 кПа): у 16 дітей (14,8 %) виявлено мінімальний, помірний або виражений фіброз, у 16 дітей (14,8 %) — цироз печінки.

Подальший аналіз закономірностей ураження гепатобіліарної системи при МВ у дітей ґрунтувався на вивченні медико-біологічних факторів: вік хворого на МВ, стать дитини, наявність мутації $\Delta F508$ у гомозиготному або гетерозиготному стані в компаунді з іншими мутаціями.

При розподілі хворих на МВ за віком встановлено тенденцію прогресування патологічних змін у печінці зі збільшенням тривалості життя: серед дітей віком від 0 до 3 років ураження гепатобіліарної системи (фіброз F1-F4) відзначалося у 10 % (95% ДІ 3,14–23,14 %), серед дітей віком від 4 до 6 років — у 29,41 % (95% ДІ 13,74–44,25 %), серед дітей від 7 до 9 років — у 33,33 % (95% ДІ 16,17–49,82 %), серед дітей віком від 10 до 17 років — у 41,67 % (95% ДІ 22,25–61,74 %). Отримані дані свідчили про взаємозв'язок тяжкості біліарної патології при МВ із тривалістю захворювання.

Встановлено значне переважання осіб чоловічої статі серед хворих на МВ з ураженням гепатобіліарної системи: у 41,38 % хлопчиків (95% ДІ 29,29–54,70 %) і 15,38 % дівчат (95% ДІ 5,10–24,89 %) визначався фіброз (F1-F4). Шанси розвитку біліарної патології у хворих на МВ хлопчиків щодо дівчат становили 3,7 (95% ДІ 1,47–9,29), відносний ризик ураження печінки — 2,59 (95% ДІ 1,24–5,85). Чоловічу стать хворого на МВ слід розглядати як несприятливий прогностичний фактор щодо розвитку патологічних змін у печінці.

Проведений аналіз генотипів хворих на МВ виявив, що серед гомозигот за делецією $\Delta F508$ частота ураження гепатобіліарної системи становила 43,33 % (95% ДІ 30,47–55,52 %), серед гетерозигот з делецією $\Delta F508$ у компаунді з іншими мутаціями — 11,76 % (95% ДІ 1,07–22,92 %), серед хворих з мутаціями, відмінними від делеції $\Delta F508$, — 14,28 % (95% ДІ 4,17–32,17 %). Відношення шансів розвитку біліарної патології при МВ за наявності делеції $\Delta F508$ у генотипі становило 2,81 (95% ДІ 0,59–13,36), відносний ризик — 2,23 (95% ДІ 0,67–13,25). Мутацію гена МВ $\Delta F508$ варто враховувати при оцінці ймовірності ураження гепатобіліарної системи.

Визначення прогностичної цінності вивчених медико-біологічних факторів щодо розвитку фіброзу печінки при МВ виявило високу чутливість, середню специфічність і прогностичну цінність таких параметрів: вік хворого на МВ понад 6 років (0,63; 0,55 і 0,37 відповідно), чоловіча стать дитини (0,75; 0,55 і 0,41 відповідно), наявність у генотипі делеції $\Delta F508$ (0,88; 0,37 і 0,37 відповідно). Рекомендуються використовувати запропоновані критерії для формування груп високого ризику розвитку гепатобіліарної патології у хворих на МВ дітей. Застосування сучасних технологій ферментного аналізу, інструментальних методів візуалізації з кількісною інтерпретацією еластичності паренхіми печінки стало основою створення диференційованої системи оцінки стану гепатобіліарної системи при МВ у дітей.

Проводилося вивчення активності ферментів АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП, ЛДГ-5 залежно від ступеня фіброзу печінки (табл. 1).

Встановлено, що показники активності ферментів АЛТ та АСТ перебували в межах нормальних значень у хворих на МВ дітей з фіброзом F0-F3 і вірогідно підвищувалися при цирозі F4 ($p < 0,05$). Отже, стандартні біохімічні тести не дозволяли виявляти патологічні зміни печінки при МВ на ранніх стадіях.

Виявлено підвищення активності ЛФ, ГГТП та ізоферменту ЛДГ-5 у хворих на МВ, що вірогідно відрізнялося від показників здорових дітей ($p < 0,001$). Відзначено залежність збільшення концентрації ферментів ЛФ, ГГТП та ізоферменту ЛДГ-5 від ступеня фіброзу, максимальна активність спостерігалася при цирозі печінки ($p < 0,05$).

Отримані результати дозволили встановити залежність між підвищенням активності ЛФ, ГГТП і ЛДГ-5 і тяжкістю гепатобіліарної патології при МВ у дітей. Показники активності ЛФ $320,3 \pm 9,3$ (95% ДІ 295,2–345,4) од/л, ГГТП — $28,6 \pm 3,1$ (95% ДІ 22,2–35,0) од/л, ЛДГ-5 — $7,6 \pm 0,4$ (95% ДІ 5,5–9,7) % можуть свідчити про відсутність фіброзу печінки (F0) у хворих на МВ. Ферментна активність ЛФ $455,8 \pm 39,3$ (95% ДІ 384,4–527,2) од/л, ГГТП — $54,3 \pm 8,1$ (95% ДІ 36,8–71,8) Од/л, ЛДГ-5 — $23,0 \pm 1,8$ (95% ДІ 17,8–28,2) % дозволяє запідозрити фіброз (F1-F3) і визначає необхідність проведення транз'єнтної еластографії печінки. Збільшення активності ЛФ до $628,1 \pm 47,5$ (95% ДІ 541,4–714,8) од/л, ГГТП — до $128,3 \pm 21,2$ (95% ДІ 79,1–177,5) од/л, ЛДГ-5 — до $32,3 \pm 4,3$ (95% ДІ 22,5–42,1) % з високою вірогідністю свідчить про наявність цирозу печінки (F4) і є показанням для проведення еластографії з метою уточнення ступеня фіброзу за шкалою METAVIR.

Таблиця 1. Активність ферментів сироватки крові у хворих на МВ дітей ($M \pm m$)

Стадія фіброзу	АЛТ, од/л	АСТ, од/л	ЛФ, од/л	ГГТП, од/л	ЛДГ-5, %
F0 (n = 76)	23,5 ± 1,3	18,7 ± 2,1	320,3 ± 9,3	28,6 ± 3,1	7,6 ± 0,4
F1-F3 (n = 16)	28,7 ± 4,7	29,5 ± 2,4	455,8 ± 39,3*	54,3 ± 8,1*	23,0 ± 1,8*
F4 (n = 16)	72,4 ± 14,8**	69,6 ± 2,8**	628,1 ± 47,5**	128,3 ± 21,2**	32,3 ± 4,3**

Примітки: * — вірогідність відмінностей між стадіями фіброзу F0 і F1-F3 ($p < 0,05$); ** — вірогідність відмінностей між стадіями фіброзу F1-F3 і F4 ($p < 0,05$).

Вивчення параметрів поперечних розмірів печінки і діаметрів печінкових судин за даними ультразвукового сканування дозволило встановити, що прогресування патологічного процесу в гепатобіліарній системі у хворих на МВ дітей супроводжувалося збільшенням лівої частки печінки, причому більшому ступеню фіброзу відповідало значне збільшення розмірів частки ($p < 0,05$). Обернена залежність виявлялася між коефіцієнтом k , що визначається як співвідношення розмірів правої та лівої часток печінки, і ступенем фіброзу: більшому ступеню фіброзу відповідало менше значення показника ($p < 0,05$). Максимальне збільшення лівої частки печінки та найменше значення коефіцієнта k , а також розширення діаметрів ворітної та селезінкової вен визначалися у хворих із цирозом печінки (табл. 2).

Отримані дані дозволяють обґрунтувати доцільність ультразвукової діагностики для виявлення патологічних змін у гепатобіліарній системі при МВ на різних стадіях розвитку. Визначення у хворої на МВ дитини збільшення лівої частки печінки на $19,4 \pm 1,1$ (95% ДІ 14,2–24,6) мм порівняно з віковими нормами, зниження коефіцієнта k (співвідношення правої та лівої часток печінки) до $1,30 \pm 0,08$ (95% ДІ 0,9–1,7) можуть свідчити про розвиток фіброзу F1–F3 і є показанням для проведення еластографії печінки. Збільшення лівої частки на $31,5 \pm 1,4$ (95% ДІ 24,9–38,1) мм понад відповідні вікові норми, значення коефіцієнта k $1,0 \pm 0,3$ (95% ДІ 0,5–1,5), розширення діаметра ворітної вени на $2,5 \pm 0,5$ (95% ДІ 1,4–3,6) мм і селезінкової вени на $1,9 \pm 0,3$ (95% ДІ 1,0–2,8) мм дозволяють запідозрити цироз печінки (F4) і визначають необхідність проведення еластографії з метою уточнення ступеня фіброзу за шкалою METAVIR.

Вивчення прогностичної цінності запропонованих критеріїв ранньої діагностики фіброзу і цирозу печінки у хворих на МВ встановило, що найбільш високу прогностичну цінність мали показники ультразвукових параметрів печінки: збільшення лівої частки печінки (0,75), коефіцієнт k — співвідношення правої та лівої часток печінки (0,8), розширення діаметрів ворітної та селезінкової вен (0,88). Підтверджено також високу чутливість (0,94) і середню прогностичну цінність показників активності ферментів ЛФ, ГГТП та ізоферменту ЛДГ-5 сироватки крові.

Обговорення

Використання новітніх медичних технологій, застосування «агресивних» терапевтичних режимів і програм трансплантації у хворих на МВ дітей є

об'єктивною передумовою зростання частоти пізніх ускладнень захворювання. Ураження печінки з формуванням фіброзу і цирозу стає другою після легеневих ускладнень причиною смерті [1–4].

Поглиблене вивчення особливостей ураження гепатобіліарної системи було проведено у 108 хворих на МВ дітей. Клінічні прояви біліарної патології відрізнялися малосимптомним, латентним перебігом, а результати рутинних біохімічних досліджень не були інформативними для виявлення патологічних змін у паренхімі печінки. Діагностика структурних порушень вимагала сучасних методів візуалізації органа з визначенням ступеня фіброзу за шкалою METAVIR.

Проведена транз'єнтна еластографія печінки (FibroScan, Echosens, France) показала відсутність фіброзу в 70,4 % пацієнтів з МВ і наявність фібротичних змін різного ступеня тяжкості у 29,6 % хворих на МВ дітей (коливання медіани еластичності печінки становили від 5,9 до 49,0 кПа), з них у половини (14,8 %) був виявлений цироз печінки. Отримані нами результати свідчать про високу частоту (у кожного третього хворого) біліарної патології при МВ, яка може зумовити летальний кінець захворювання, що збігається з даними попередніх досліджень [3–6].

Аналіз закономірностей ураження гепатобіліарної системи при МВ у дітей дозволив виділити й обґрунтувати використання певних медико-біологічних факторів (вік хворого на МВ, стать дитини, наявність мутації F508) як критеріїв прогнозу щодо розвитку фіброзу і цирозу печінки.

Встановлено тенденцію прогресування патологічних змін у печінці зі збільшенням тривалості життя хворого: ураження гепатобіліарної системи відзначалося в 10 % дітей віком 0–3 роки, у 29,41 % дітей віком 4–6 років, у 33,33 % дітей віком 7–9 років і 41,67 % дітей віком 10–17 років. Отримані дані підтверджують взаємозв'язок тяжкості біліарної патології при МВ із тривалістю захворювання і посилення патологічних змін у печінці зі збільшенням віку хворого. Результати збігаються з літературними даними щодо зростання частоти й тяжкості ураження гепатобіліарної системи при МВ зі збільшенням тривалості життя хворого [5–8].

Виявлено значне переважання осіб чоловічої статі серед хворих на МВ з ураженням гепатобіліарної системи: у 41,38 % хлопчиків і 15,38 % дівчат визначався фіброз F1–F4. Отже, ураження печінки при МВ значно частіше розвивається в хлопчиків, ніж у дівчат.

Таблиця 2. Збільшення поперечних розмірів печінки і діаметрів печінкових вен у хворих на МВ дітей ($M \pm m$)

Стадія фіброзу	Збільшення правої частки печінки, мм	Збільшення лівої частки печінки, мм	Коефіцієнт k — співвідношення часток печінки	Розширення ворітної вени, мм	Розширення селезінкової вени, мм
F0 (n = 76)	$0,40 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,02$	$1,6 \pm 0,1$	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$
F1–F3 (n = 16)	$4,8 \pm 1,1^*$	$19,4 \pm 1,1^*$	$1,30 \pm 0,08^*$	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$
F4 (n = 16)	$0,20 \pm 0,02$	$31,5 \pm 1,4^{**}$	$1,0 \pm 0,3^{**}$	$2,5 \pm 0,5^{**}$	$1,9 \pm 0,3^{**}$

Примітки: * — вірогідність відмінностей між стадіями фіброзу F0 і F1–F3 ($p < 0,05$); ** — вірогідність відмінностей між стадіями фіброзу F1–F3 і F4 ($p < 0,05$).

Шанси розвитку біліарної патології у хворих на МВ хлопчиків щодо дівчат становили 3,7 (95% ДІ 1,47–9,29), відносний ризик ураження печінки — 2,59 (95% ДІ 1,24–5,85). Чоловіча стать хворого на МВ є несприятливим прогностичним фактором розвитку патологічних змін у печінці. Отримані результати збігаються з даними деяких авторів про високу частоту ураження гепатобіліарної системи в осіб чоловічої статі та формування цирозу печінки переважно в хлопчиків [3, 5].

Підтверджено високу частоту ураження гепатобіліарної системи серед гомозигот за делецією $\Delta F508$ (43,33 %) порівняно з гетерозиготами з делецією $\Delta F508$ у компаунді з іншими мутаціями (11,76 %) і серед хворих з мутаціями, відмінними від делеції $\Delta F508$. Відношення шансів розвитку біліарної патології при МВ за наявності делеції $\Delta F508$ становило 2,81 (95% ДІ 0,59–13,36), відносний ризик — 2,23 (95% ДІ 0,67–13,25). Відомо, що серед вивчених мутацій гена МВ немає специфічної, що викликає розвиток патологічного процесу в печінці [5, 6]. Однак за наявності в генотипі хворого на МВ делеції $\Delta F508$ слід враховувати високу ймовірність ураження гепатобіліарної системи.

Прогресування патологічних змін у гепатобіліарній системі при МВ супроводжувалося підвищенням активності ферментів ЛФ, ГГТП, ЛДГ-5 сироватки крові, виявлено пряму залежність збільшення їх концентрації від ступеня фіброзу F1-F4 ($p < 0,05$). Визначення у хворого на МВ підвищеної активності ЛФ, ГГТП і ЛДГ-5 може свідчити про розвиток біліарної патології і є показанням до проведення транзйентної еластографії з уточненням ступеня фіброзу. Отримані дані збігаються з результатами наукових досліджень [11–13, 16].

Прогресування біліарної патології у хворих на МВ супроводжувалося збільшенням лівої частки печінки, зменшенням коефіцієнта k — співвідношення розмірів правої та лівої часток печінки; виявлено залежність цих відхилень від ступеня фіброзу F1-F4 ($p < 0,05$), що збігається з повідомленнями деяких науковців [16, 17]. Визначення у хворого на МВ збільшення лівої частки печінки, зменшення коефіцієнта k — співвідношення правої та лівої часток дозволяє запідозрити розвиток фіброзу і є показанням до проведення транзйентної еластографії для уточнення ступеня фіброзу за шкалою METAVIR.

Висновки

Рання діагностика ураження гепатобіліарної системи при МВ у дітей полягає у визначенні підвищеної активності ферментів ЛФ, ГГТП і ЛДГ-5, змін ультразвукових параметрів печінки (збільшення лівої частки, зниження коефіцієнта k — співвідношення правої та лівої часток, розширення ворітної та селезінкової вен) та уточненні ступеня фіброзу печінки за допомогою транзйентної еластографії FibroScan за шкалою METAVIR. Вік хворої на МВ дитини понад 6 років, чоловіча стать і наявність у генотипі делеції $\Delta F508$ визначають високу ймовірність ураження гепатобіліарної системи.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана в рамках НДР ОНМедУ «Роль біопсихосоціальних факторів у формуванні клініко-психологічних особливостей дітей з хронічною патологією та гіперкінетичними розладами» (номер держреєстрації 0101U0016523) та «Оптимізація ведення дітей з ендокринними та соматичними захворюваннями в системі первинної педіатричної допомоги на основі моніторингу показників психофізичного розвитку, психоемоційного стану та якості життя» (номер держреєстрації 0121U100238).

Список літератури

1. Dodge J.A., Lewis P.A., Stanton M., Wilsher J. Cystic Fibrosis mortality and survival in the United Kingdom, 1947 to 2003. *Eur. Respir. J.* 2007. 29(3). 522–526. doi: 10.1183/09031936.00099506.
2. Colombo C., Zazzeron L. Liver Disease in Cystic Fibrosis. In book: *Diseases of the Liver and Biliary Tree*. 2021. P. 93–113. doi: 10.1007/978-3-030-65908-0_6.
3. Thavamani A., Sankararaman S., Sferra T. Association between cystic fibrosis-related liver disease, mortality, and disease burden in children. *J. Cyst. Fibros.* 2022. 21. 113–114. doi: 10.1016/s1569-1993(22)00883-9.
4. Stonebraker J.R., Ooi C.Y., Pace R.G., Corvol H., Knowles M.R., Durie P.R., Ling S.C. Features of severe liver disease with portal hypertension in patients with cystic fibrosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. 14. 1207–1215.e1203. doi: 10.1016/j.cgh.2016.03.041.
5. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm Med.* 2007. 13. 529–536. doi: 10.1097/mcp.0b013e3282f10a16.
6. Debray D., Kelly D., Houwen R. et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J. Cyst. Fibros.* 2011. 10 (Suppl. 2). 829–36. doi: 10.1016/s1569-1993(11)60006-4
7. Herrmann U., Dockter G., Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010. 24(5). 585–592. doi: 10.1016/j.bpg.2010.08.003.
8. Rowland M., Bourke B. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2011. 17(6). 461–466. doi: 10.1097/mcp.0b013e32834b7f51.
9. Pereira T.N., Lewindon P.J., Smith J.L., Murphy T.L., Lincoln D.J., Shepherd R.W., Ramm G.A. Serum markers of hepatic fibrogenesis in cystic fibrosis liver disease. *J. Hepatol.* 2004. 41. 576–583. doi: 10.1016/j.jhep.2004.06.032.
10. Wunsch E., Krawczyk M., Milkiewicz M., Trottier J., Barbier O., Neurath M.F. et al. Serum autotaxin is a marker of the severity of liver injury and overall survival in patients with cholestatic liver diseases. *Sci. Rep.* 2016. 6. 30847. doi: 10.1038/srep30847.
11. Leung D.H., Khan M., Minard C.G., Guffey D., Ramm L.E., Clouston A.D. et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio and fibrosis-4 as biomarkers in biopsy-validated pediatric cystic fibrosis liver disease. *Hepatology.* 2015. 62. 1576–1583. doi: 10.1002/hep.28016.
12. de Ledinghen V., Le Bail B., Rebouissoux L., Fournier C., Foucher J., Miette V. et al. Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007. 45. 443–450. doi: 10.1097/mpg.0b013e31812e56ff.

13. Cook N.L., Pereira T.N., Lewindon P.J. et al. Circulating MicroRNAs as Noninvasive Diagnostic Biomarkers of Liver Disease in Children With Cystic Fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015. 60. 247-254. doi: 10.1097/mpg.0000000000000600.

14. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR cooperative study group. *Hepatology.* 1996. 24(2). 289-293. doi: 10.1002/hep.510240201.

15. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., Yon S., Fournier C., Mal F. et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med. Biol.* 2003. 29. 1705-1713. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001.

16. Daniel H. Leung Hepatic fibrosis scores and serum biomarkers in pediatric hepatology. *Clin. Liver Dis. (Hoboken).* 2017 May. 9(5). 125-130. doi: 10.1002/cld.634.

17. Friedrich-Rust M., Schlueter N., Smaczny C., Eickmeier O., Rosewich M., Feifel K. et al. Non-invasive measurement of liver and pancreas fibrosis in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013. 12. 431-439. doi: 10.1016/j.jcf.2012.12.013.

Отримано/Received 13.04.2023

Рецензовано/Revised 04.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.05.2023 ■

Information about authors

Yuliia Tsyunchyk, MD, Associate Professor, Department of family medicine and polyclinic therapy, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: tsyunchyk@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-8048-234X>

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 within the framework of the research project of Odessa National Medical University "The role of biopsychosocial factors in the formation of clinical and psychological characteristics of children with chronic pathology and hyperkinetic disorders" (state registration number 0101U0016523) and "Optimizing the management of children with endocrine and somatic diseases in the system of primary pediatric care based on monitoring of psychophysical development indicators, psychoemotional state and quality of life" (state registration number 0121U100238).

Y.G. Tsyunchyk

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The early diagnosis of hepatobiliary lesions in children with cystic fibrosis

Abstract. Background. An increase in life expectancy of patients with cystic fibrosis contributes to the formation of severe pathology of the hepatobiliary system, leading to the development of fatal biliary cirrhosis. The purpose was to prospectively assess the predictive value of a combination of serum liver enzymes, ultrasound liver parameters and transient elastography for diagnosis of clinically significant liver fibrosis. **Materials and methods.** We enrolled 108 children aged 0–17 years with cystic fibrosis. The fibrosis stage was determined using transient elastography on FibroScan® 502 (Echosens, France). The activity of enzymes (alanine transaminase, aspartate transaminase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, lactate dehydrogenase-5), ultrasound parameters of the liver at different stages of liver fibrosis have been investigated. **Results.** Liver fibrosis of varying severity was detected in 29.6 % of patients with cystic fibrosis (liver elasticity ranged from 5.9 to 49.0 kPa). Li-

ver cirrhosis was observed in 14.8 % of children with cystic fibrosis. The dependence of an increase in the activity of alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase, lactate dehydrogenase-5 and an enlargement of the left lobe of the liver, a reduction in the k ratio of the sizes of the right and left lobes of the liver on the degree of fibrosis F1-F4 ($p < 0.05$) was found. **Conclusions.** The combined use of transient elastography FibroScan with increased activity of the alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase, lactate dehydrogenase-5 and changing of ultrasound liver parameters could be used for early diagnosis of hepatobiliary lesions in cystic fibrosis. The age of a patient with cystic fibrosis over 6 years old, male gender and the presence of $\Delta F508$ deletion in the genotype have a high positive predictive value for liver fibrosis and cirrhosis.

Keywords: children; cystic fibrosis; hepatobiliary system; liver fibrosis; cirrhosis



Реабілітація хворих дітей з Лайм-артритом

Резюме. Актуальність. Лайм-бореліоз є поширеною трансмісивною кліщовою інфекцією. Несвочасні діагностика і лікування призводять до хронізації процесу з розвитком пізніх уражень різних систем і органів і можливої інвалідизації. **Мета дослідження:** розробити програму реабілітаційних заходів для дітей, хворих на Лайм-бореліоз. **Матеріали та методи.** Дослідження проводили на базі Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні. У дослідженні взяли участь 20 дітей — жителів Тернопільської області, які звернулися до Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні з приводу укусів кліщів і, як наслідок, діагностованого Лайм-артриту. Для оцінки інтенсивності болю ми використовували шкали й опитувальник для діагностики невропатичного болю DN4. Призначали лабораторно-інструментальні дослідження — визначення рівня малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, супероксиддисмутази. **Результати.** Клінічне обстеження уражених кліщами дітей з Лайм-бореліозом показало, що найбільш поширеним початковим клінічним проявом Лайм-бореліозу є типове шкірне захворювання — мігруюча еритема. У випадку наявності артриту всі діти відзначають запальні зміни і біль у ділянці суглобів. У результаті проведених досліджень встановлено активацію перекисного окиснення в дітей з Лайм-бореліозом (підвищення рівня малонового діальдегіду і зниження супероксиддисмутази, дієнових кон'югатів). Показано, що комбінована терапія із застосуванням магнітолазерної терапії приводить до нормалізації показників перекисного окиснення ліпідів. **Висновки.** У всіх дітей з Лайм-артритом відзначається больовий синдром різного ступеня вираженості. У хворих на Лайм-бореліоз спостерігається підвищення активності перекисного окиснення ліпідів і зниження функціональної здатності антиоксидантної системи захисту. У дітей, яким проводилося традиційне антибактеріальне лікування Лайм-артриту, нормалізація перекисного окиснення ліпідів відбулася частково, про що свідчить вірогідно знижений рівень дієнових кон'югатів порівняно з контролем. У групі хворих, яким проводилося комбіноване лікування Лайм-артриту (антибактеріальна терапія + магнітолазерна терапія), відбулася нормалізація активності антиоксидантного захисту. Комбінування магнітолазерної терапії з антибактеріальною терапією поліпшує больовий статус і прискорює реабілітацію дітей.

Ключові слова: Лайм-бореліоз; *B. burgdorferi*; діти; больовий синдром; перекисне окиснення ліпідів

Вступ

Останніми роками в Україні (Тернопільська область) зростає інтерес до лікування артропатій інфекційної (M00–M03) і неінфекційної етіології через низку спільних клінічних ознак. Гострий моноартрит колінного суглоба є найпоширенішим захворюванням, яке часто діагностується неправильно.

Клінічні прояви хвороби Лайма на ранніх стадіях часто включають мігруючу еритему та ранню дисемінавану інфекцію (параліч черепних нервів — найчастіше

VII, асептичний менінгіт або гостру неврологічну радикулопатію (параліч Белла, радикулоневрит, менінгіт) та артрити) [1]. Запалення та окиснювальний стрес є ключовими елементами патогенезу інфекційних захворювань, у тому числі тих, що передаються кліщами [2].

Методи реабілітаційної терапії при больовому синдромі Лайм-артриту недостатньо досліджені в дітей. Магнітолазерна терапія (МЛТ) — це комбінація дії низькоенергетичного лазерного випромінювання (НЕЛВ) на певні зони або тканини людини, що знахо-

дяться в постійному чи імпульсному магнітному полі [3]. НЕЛВ чинить на організм складну й різноманітну дію і викликає значну кількість ефектів, основними проявами яких є протизапальна, анальгезуюча дія та стимуляція репаративних процесів.

Мета дослідження: розробити програму реабілітаційних заходів для дітей, хворих на Лайм-бореліоз (ЛБ). Для реалізації поставлених мети і завдань використовувалися такі методи дослідження: теоретичні — аналіз науково-методичної літератури; математичні, статистичні; клінічна діагностика, тестування за шкалою болю.

Матеріали та методи

Дослідження було проведене після схвалення комітетом з етики людини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 72 від 6 січня 2023 р.) з дотриманням основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини» (1964–2008 рр.) і міжнародних етичних і наукових стандартів належної клінічної практики GCP (1996 р.). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на дослідження.

На першому етапі дослідження проводився аналіз науково-методичної літератури вітчизняних та зарубіжних авторів з наукометричних баз MEDLINE, PubMed, Scopus і Web of Science, що дозволило сформулювати основну проблему, мету і завдання дослідження.

На другому етапі дослідження проводили аналіз карт лікарських висновків про медичне обстеження й лікування; вивчено динаміку у системі перекисного окиснення ліпідів і болювого синдрому при Лайм-артриті в дітей.

Після підписання інформованої згоди проводили рандомізований поділ на групи. Усі обстежені пацієнти були розподілені на три групи:

— 1-ша група — контрольна, до якої увійшли 30 здорових дітей віком від 4 до 16 років;

— 2-га група — 10 пацієнтів віком від 7 до 14 років з підтвердженим Лайм-артритом, який розпочався через 1–2 місяці від укусу кліща. Отримували стандартне лікування згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги (Настанова 00031. Лайм-бореліоз (ЛБ));

— 3-тя група — пацієнти з Лайм-артритом (10 осіб), які отримували антибактеріальну терапію (АБТ) (доксациклін 4 мг/кг у дітей віком старше від 8 років або амоксицилін 50 мг/кг/добу за 3 вживання) у поєднанні з МЛТ (рис. 1).

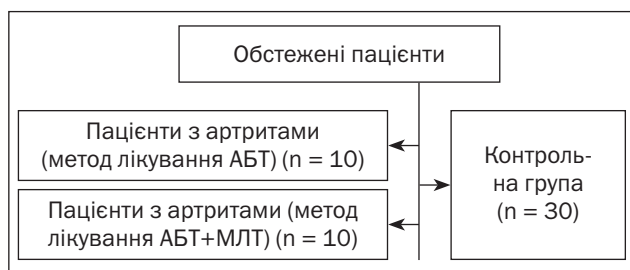


Рисунок 1. Групи обстеження

Діти з Лайм-бореліозом, у яких розвинувся Лайм-артрит, не отримували превентивної антибактеріальної терапії після укусу кліща.

Статистичну обробку досліджень проводили, використовуючи Т-тест для залежних змінних.

Призначали лабораторно-інструментальні дослідження (визначення рівня малонового діальдегіду (МДА) [3], дієнових кон'югатів (ДК) [4], супероксиддисмутази (СОД) [5], дослідження болювої, тактильної, вібраційної і температурної чутливості, пропонували для заповнення опитувальник DN4 і призначали лікування (медикаментозне і/або фізіотерапевтичне) на додаток до стандартної терапії залежно від групи пацієнтів (рис. 2, 3).

З метою диференціальної діагностики артритів були проведені лабораторні обстеження. Пацієнтам проводилися огляд і необхідні клініко-лабораторні дослідження, що включали ультразвукове дослідження (УЗД) суглобів, магнітно-резонансну томографію, ревмопроби (АСО, АНА), добове моніторування електрокардіограми, ехокардіографію.

Згідно з рекомендаціями Центрів з контролю та профілактики захворювань США (CDC) для підтвердження діагнозу ЛБ, визначення форм ураження та ідентифікації антигенів збудників використовували рутинний двоетапний метод аналізу зразків крові [6].

Дослідили вплив МЛТ (апарат МИТ-11), яка використовувалася локально на бокові поверхні суглобів при напівзгнутому положенні в поєднанні з традиційним лікуванням. Сертифікат видано ТОВ ДП «Український медичний центр сертифікації» (номер призначеного органу UA.TR.039). Плечовий, колінний, гомілково-стопний суглоби опромінювали з передньої, задньої та бокових поверхонь (частота проходження імпульсів 75–80 Гц, експозиція 1–2 хв на зону). Використовували терапевтичну дозу енергетичного впливу — 0,8–10 Дж/см². Кількість сеансів, які проводилися на курс лікування, становила від 7 до 10 процедур. Для оцінки інтенсивності болю ми використовували шкали й опитувальник для діагностики невropатичного болю DN4.

Опитувальник для діагностики невropатичного болю DN4 використовувався для оцінки болювого синдрому в дітей шкільного віку. Застосовувалися шкала оцінки інтенсивності болю від 0 до 10 з відповіддю «так» або «ні». У разі позитивної відповіді на 4 і більше запитань з 10 пунктів цього опитувальника ставлять діагноз «невropатичний біль».

Результати

Ознаки Лайм-бореліозу в дітей можуть бути дуже різними, що ускладнює діагностику, а в подальшому — і лікування цієї патології. Різноманітні прояви хвороби, які зустрічалися в наших дітей, подані в табл. 1.

Аналіз клінічних даних показав, що в дітей з проявами Лайм-артриту в усіх випадках відзначалися суглобовий біль, запальні ознаки у вигляді гіперемії суглобів. Накульгування при ході відзначали третина пацієнтів — 6 (30,0 %), гарячку — половина дітей — 10 (50,0 %). З однаковою частотою спостерігалися біль голови і свербіж шкіри — 8 (40,0 %) і м'язовий біль — 7 (35,0 %).

Шкали оцінки інтенсивності болю

Візуально-аналогова шкала оцінки інтенсивності болю (Visual analogue scale – VAS)

Хворому пропонують на наведеній нижче лінії позначити вертикальною рискою рівень свого болю. Інтенсивність болю (відстань від початку лінії до зробленої пацієнтом позначки) вимірюють лінійкою в сантиметрах. Тому довжина шкали має становити точно 10 см.



Біль
відсутній

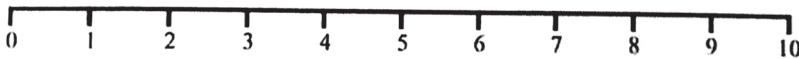


Найгірший біль
що може бути

Числова шкала оцінки інтенсивності болю (Numerical rating scale – NRS)

Хворому пропонують оцінити інтенсивність болю в балах від «0» (біль відсутній) до «10» (найгірший біль що може бути). Використовуються також версії шкали з іншими діапазонами оцінок (наприклад, від 0 до 5).

Цю шкалу інколи «доповнюють» розфарбуванням її в спектр поступового переходу кольорів від зеленого (відсутність болю) до жовтого (помірний біль) та яскраво-червоного (найгірший біль).



Біль
відсутній

Помірний
біль

Найгірший біль
що може бути

Рисунок 2. Шкала оцінки інтенсивності болю (використовувалась для оцінки больового синдрому в дітей дошкільного віку)

Для поліпшення методів діагностики й оцінки ефективності лікування ми дослідили вплив *Borrelia burgdorferi* на механізми внутрішньоклітинного знищення, включно з утворенням активних форм кисню й азоту, і вплив магнітолазерної терапії на цей процес [4]. Надмірне вироблення цих реактивних молекул призводить до окиснювального стресу, який сприяє перекисному окисненню ліпідів (ПОЛ) і нітрації білка. Основним продуктом цих процесів є малоновий діальдегід. Про стан ПОЛ судили за вмістом ДК, МДА в крові.

Проведене дослідження (табл. 2) вказує на виражене виснаження антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) у всіх хворих на ЛБ.

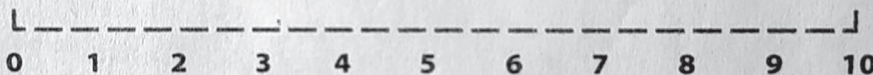
Аналіз проведених нами досліджень показав, що у хворих на ЛБ спостерігається підвищення активності ПОЛ і зниження функціональної здатності АОСЗ. Рівні ДК, МДА, природних антиоксидантів і ферментів антиоксидантної системи залежали від форми захворювання, проте істотної різниці між ними не виявлено.

ОЦІНКА ІНТЕНСИВНОСТІ БОЛЮ

ШКАЛА ОЦІНКИ ІНТЕНСИВНОСТІ БОЛЮ



візуально-аналогова



вербальна

немає

слабкий

терпимий

сильний

дуже сильний

нестерпний

мімічна



ні



трохи



терпимо



погано



дуже
сильно



гірше не
може бути

Рисунок 3. Шкала оцінки інтенсивності болю

Спостерігалася вірогідна відмінність цих показників від показників дітей у контрольній групі (табл. 2). Проведене лікування привело до поліпшення вищеписаних параметрів в усіх групах обстежених.

Маленовий діальдегід, високотоксичний продукт ліпідної пероксидації арахідонової кислоти та інших поліненасичених жирних кислот, на початку лікування був підвищеним у всіх дітей з Лайм-артритом порівняно з контролем — $4,8 \pm 0,2$ мкмоль/л проти $2,11 \pm 0,05$ мкмоль/л. У процесі лікування відбулося його зниження, що вірогідно відрізнялось від показників контрольної групи ($p < 0,05$).

Уміст дієнових кон'югатів, провідних ферментів системи антиоксидантного захисту та інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, був істотно зниженим до лікування порівняно з контролем — $9,0 \pm 0,5$ мкмоль/л проти $16,82 \pm 0,15$ мкмоль/л. У процесі проведеного лікування даний показник залишався вірогідно зниженим у 2-й групі порівняно з контролем, $p < 0,001$. У дітей 3-ї групи, до складу лікування яких входила МЛТ, показники ДК не відрізнялися від показників контрольної групи.

СОД, що має антиоксидантний ефект, була вірогідно зниженою в дітей з Лайм-артритом при надходженні в стаціонар. У результаті проведеного лікування відзначалося підвищення цих показників у дітей 2-ї і 3-ї груп, що порівняно з контролем не дало вірогідної відмінності.

При вивченні активності АОСЗ хворих на Лайм-артрит у момент надходження вірогідно знижувалася активність ферментів ДК і СОД ($p < 0,05$), що пригнічують ПОЛ. Активація процесів ПОЛ проявлялася в збільшенні рівнів МДА ($p < 0,05$).

У процесі лікування в дітей 2-ї і 3-ї груп зменшувалася активація ПОЛ, що проявлялося зниженням рівнів МДА і підвищенням МД і СОД.

У групі хворих, яким проводилося лікування Лайм-артриту, АБТ+МЛТ сприяє поліпшенню антиоксидантних властивостей організму, що дозволило нормалізувати процеси вільнорадикального окиснення ліпідів і активність антиоксидантного захисту.

У дітей, яким проводилося лікування Лайм-артриту (АБТ), нормалізація перекисного окиснення ліпідів відбулася частково, про що свідчить знижений рівень ДК порівняно з контролем — $12,8 \pm 0,4$ мкмоль/л проти $16,82 \pm 0,15$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

Наступним кроком у нашому дослідженні стало визначення впливу магнітолазерної терапії на больовий синдром у дітей з Лайм-артритом.

На основі наших даних було виявлено ефективний вплив МЛТ у поєднанні з традиційною терапією на больовий синдром порівняно з групою дітей, які лікувалися без застосування фізіотерапії. Через 1 місяць після лікування діти 3-ї групи відзначили зменшення болю, що відображали на суб'єктивній шкалі оцінки болю (7,5 на початку лікування, до 3,9 — після першого місяця процедур). Через 2–4 місяці середні оцінки болю в цій групі становили 3,1 і 1,8 бала. Це відрізнялося від показників 2-ї групи: через 1 місяць біль оцінювали в 4,5 бала, а через 2–4 місяці — у 4,1 і 2,3 бала відповідно (рис. 4). Комбінування магнітолазерної терапії з антибактеріальною терапією поліпшує больовий статус і прискорює реабілітацію дітей.

Обговорення

Причиною Лайм-артриту є наслідки імунопатологічних аутоімунних реакцій, що проявляються розвитком синовіту з характерними морфологічними змінами, які включають гіперплазію синовіальних клітин, неспецифічну гіпертрофію ворсин, лімфоплазматичну інфільтрацію, утворення фолікулів, відкладення

Таблиця 1. Клінічні особливості перебігу Лайм-артриту (n = 20)

Клінічні симптоми	n	%
Гарячка	10	50
Головний біль	8	40
Біль м'язів	7	35
Біль суглобів	20	100
Запальні зміни (гіперемія, набряк)	20	100
Свербіж шкіри	8	40
Печіння в підшвах ніг, особливо в 1-й половині дня	1	5
Порушення при ходьбі (накульгування)	6	30

Таблиця 2. Динаміка показників ПОЛ/АОСЗ у хворих на ЛБ під впливом лікування

Показники	Контроль (n = 30)	Мігруюча еритема + артрити (n = 20)				
		До лікування	Після лікування		P1	P2
			10	10		
		АБТ	АБТ+МЛТ			
МДА, мкмоль/л	$2,11 \pm 0,05$	$4,8 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,1$	$< 0,05$	$> 0,05$
ДК, мкмоль/л	$16,82 \pm 0,15$	$9,0 \pm 0,5$	$12,8 \pm 0,4$	$16,9 \pm 0,2$	$< 0,001$	$> 0,05$
СОД, %блок	$11,71 \pm 0,09$	$9,37 \pm 0,14$	$10,65 \pm 0,14$	$11,65 \pm 0,20$	$< 0,05$	$> 0,05$

Примітки: усі показники вірогідні відносно контролю і невірогідні між собою: P1 — вірогідність різниці параметрів до і після лікування; P2 — вірогідність різниці після лікування порівняно з контролем.

фібрину. Відомо, що антигени *Borrelia burgdorferi* залишаються в хрящі протягом тривалого періоду після етіологічної терапії та сприяють стимуляції синтезу фактора некрозу пухлини альфа з макрофагів, що призводить до хронізації процесу в суглобах [7, 8]. Ураження суглобів при Лайм-артриті спричинене гематогенним поширенням збудника бореліозу й потраплянням його у тканини суглоба в перші дні й тижні захворювання. У цей період специфічна імунна відповідь на борелію мінімальна й характеризується утворенням антитіл до флагелярного антигену, поверхневого антигену зовнішньої мембрани — протеїну С і термошоківих протеїнів бактерії. Одночасно внаслідок внутрішньосудинної персистенції борелій у судинному руслі й синовіальній оболонці спостерігається ураження мікроциркуляторного русла за типом облітеруючого ендартеріїту. За умов відсутності лікування в перихондральній ділянці синовіальної оболонки формується синовіальний паннус — судинна і фіброзна тканина, яка вростає в хрящ і руйнує його. Гістопатологічне дослідження суглобів інфікованих експериментальних тварин демонструє значне руйнування їх структур зі значною синовіальною гіперплазією та гіпертрофією, причому наявність нейтрофільного інфільтрату є причиною ерозій суглобового хряща і поверхневого руйнування кістки. Водночас спостерігається збільшення утворення колагену і кількості фіброblastів, що призводить до фіброзу й анкілозу, загальної деформації суглобів.

У дітей з Лайм-артритом спостерігався торпідний його перебіг, відзначено резистентність до протибактеріальної терапії, що потребує розробки реабілітаційних заходів [7].

Часто провідною клінічною ознакою Лайм-артриту є моноартрит, причому найчастіше (90 %) у патологічний процес залучається колінний суглоб. Рідше спостерігається ураження ліктьових, гомілковостопних, кульшових, променезап'ясткових суглобів. Практично в усіх пацієнтів відзначається помірний синовіт; супутній тендиніт, тендосиновіт, бурсит, ентезопатія,

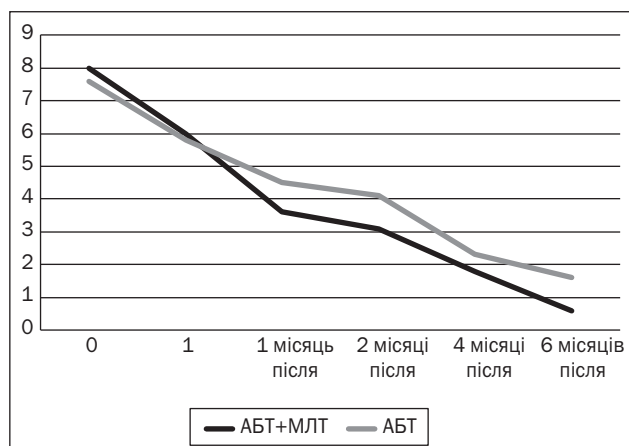


Рисунок 4. Динаміка больового синдрому в дітей з Лайм-артритом

Примітка: * — для суб'єктивної оцінки використовувались больові шкали (опитувальник для діагностики невропатичного болю DN4). Були використані середні показники болю двох груп.

фіброзит; залучення м'язів — міозит, міалгія, неврологічні прояви. Особливістю дітей є значне підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) і відсутність лихоманки [8–10].

Алгоритм діагностики Лайм-артриту в дітей [12]:

I. 1. Скарги (нездужання, втома, головний біль, артралгія, міалгія, субфебрильна температура тіла і лімфаденопатія).

2. Дані анамнезу життя (укус кліща, мігруюча еритема).

3. Клінічні прояви:

— синдром артрити: моно- або олігоартикулярний артрит, утруднення при ходьбі (накульгування);

— больовий синдром: артралгії, міалгія, біль голови;

— інтоксикаційний синдром: гарячка, свербіж шкіри;

— астеновегетативний: неспокій, порушення нічного сну.

II. Лабораторно-інструментальна діагностика:

1. Загальний аналіз крові (підвищена ШОЕ).

2. Біохімічне дослідження крові (підвищення рівня С-реактивного протеїну, ревматоїдний фактор визначається рідко).

3. УЗД суглобів: знаходять потовщення синовіальної оболонки, збільшену кількість рідини, зміни періартикулярних тканин, тендиніт, ентезит, потовщення і набряк м'язів.

4. Імунологічне дослідження. Високочутливий тест ELISA має бути скринінговим і в разі позитивного чи сумнівного результату потребує підтвердження тестом імуноблотингу. Антитіла класу IgM до *Borrelia* починають зростати через 2–4 тиж. після зараження, пік — протягом 6–8 тиж., а потім утворення імуноглобулінів перемикається на IgG. Високий рівень IgM і IgG може зберігатися в деяких пацієнтів протягом багатьох років навіть після лікування.

5. Виявлення борелій методом ПЛР у синовіальній рідині.

Алгоритм лікування Лайм-артриту в дітей:

1. Комплексне спостереження педіатра, інфекціоніста, кардіолога.

2. Лікування інфекцій (відповідно до уніфікованих протоколів лікування):

— початковий курс лікування 28 днів;

— доксицилін 4 мг/кг у дітей віком понад 8 років;

— амоксицилін 50 мг/кг/добу в 3 прийоми;

— цефуроксим аксетил 30–50 мг/кг/добу у 2 прийоми;

— еритроміцин 50 мг/кг на добу в 4 прийоми;

— кларитроміцин 15 мг/кг на добу у 2 прийоми.

За відсутності ефекту — повторний курс антибактеріальної терапії, повторно призначають цефтріаксон або цефотаксим.

Магнітолазерна терапія — це комбінація дії низькоенергетичного лазерного випромінювання. Воно чинить на організм складний і різноманітний вплив і приводить до виникнення значної кількості ефектів, основними з яких є протизапальний, знеболюючий, стимулюючий. Їх патофізіологічна послідовність проявляється таким чином [9].

Протизапальна дія:

— активація супероксиддисмутази й каталази:

- активація мікроциркуляції;
- зміна рівня простагландинів;
- імуномодулююча дія;
- зниження перекисного окиснення ліпідів при правильно підбраній дозі НЕЛВ:

- вирівнювання осмотичного тиску;
- зниження набрякості тканин.

Аналгезуюча дія:

- активація метаболізму нейронів;
- підвищення рівня ендорфінів;
- підвищення порогу больової чутливості.

Стимуляція репаративних процесів:

- накопичення АТФ;
- стимуляція метаболізму клітин;
- посилення проліферації фібробластів;
- синтез білка й колагену.

Передбачається, що специфічність дії НЕЛВ залежить від діапазону випромінювання, тому що певна довжина хвилі поглинається конкретним біологічним субстратом (клітинами, молекулами тощо).

Магнітолазерна терапія на даний час використовується у двох основних варіантах, а саме: локальний вплив і черезшкірне лазерне опромінення крові. Б.С. Бріскін і співавт. біологічну і біофізичну дію магнітолазерного випромінювання визначили таким чином [15]:

I. На атомно-молекулярному рівні:

- поглинання світла тканинним фотоакцептором;
- електролітична дисоціація іонів (розрив слабких зв'язків);

- утворення електронного збудження;
- міграція енергії електронного збудження;
- первинний фотофізичний ефект;
- виникнення первинних фотопродуктів.

II. На клітинному рівні:

- зміна енергетичної активності клітинних мембран;
- активізація ядерного апарату клітин, системи «ДНК — РНК — білок»;

- активізація окисно-відновних, біосинтетичних процесів і основних ферментативних систем;

- збільшення мітотичної активності клітин, активізація процесів розмноження;

- стимуляція утворення АТФ і синтезу нуклеїнових кислот. Зниження інтенсивності вільнорадикальних процесів;

- імуностимулююча дія.

III. На органному рівні:

- зниження рецепторної чутливості;
- зменшення тривалості фаз запалення;
- зменшення інтерстиційного набряку;
- збільшення поглинання тканинами кисню;
- підвищення швидкості кровотоку;
- збільшення кількості нових судинних колатералей;
- активізація транспортування речовин через судинну стінку;

- поліпшення мікроциркуляції;
- активізація метаболічних процесів.

IV. На рівні цілісного організму:

- протизапальний;
- знеболюючий;
- регенераторний, імунокорегуючий;

- проти набряковий, десенсибілізуючий;
- поліпшення регіонарного кровообігу;
- бактерицидний і бактериостатичний ефекти.

Окисно-відновний метаболізм має вирішальне значення для захисту організму. Раніше було показано, що *Borrelia burgdorferi* індукує антиоксидантний метаболізм у первинних моноцитах людини. Порушення регуляції окисного метаболізму може бути новим механізмом, за допомогою якого спірохета модулює імунну систему людини й уникає загибелі [14].

Підвищення активності каталази в певних межах позитивно впливає на антиоксидантну систему. Під впливом НЕЛВ у червоному діапазоні в тканинах відбувається також активація ферменту супероксиддисмутази, який, як і фермент каталаза, має максимум поглинання в червоній ділянці спектра. Усе це веде до нормалізації перекисного окиснення ліпідів, однак за умови адекватно підібраних доз електромагнітного випромінювання.

При високих енергетичних навантаженнях і недостатньому забезпеченні організму природними антиоксидантами можуть посилюватися процеси ПОЛ, що виявляється можливими загостреннями захворювання — до 7–9 сеансів лазеротерапії. Вважається, що посилення окиснювальних процесів у тканинах пов'язане з утворенням активної форми кисню, тому що останній має смугу поглинання близько 640 нм (гелево-неоновий лазер $\lambda = 632$ нм) і активується, тобто утворюється активна форма кисню [13].

Сучасними науковими дослідженнями встановлено, що у відповідь на проникнення спірохети *Borrelia burgdorferi* нейтрофіли запускають механізми внутрішньоклітинного знищення, включаючи утворення активних форм кисню й азоту, наприклад супероксид-аніон-радикал і оксид азоту (NO). Надмірне вироблення цих реактивних молекул призводить до окиснювального стресу, який сприяє перекисному окисненню ліпідів і нітрації білка. Основними продуктами цих процесів є малоновий діальдегід і нітротирозин, біомаркери дії NO в умовах *in vivo* [10].

Аналіз результатів щодо різних типів бореліозу показав вірогідно вищі рівні малонового діальдегіду в пацієнтів з мігруючою еритемою порівняно з хворими на Лайм-артрит [10].

Borrelia burgdorferi виживає і розмножується в різних чітко визначених нішах, включно з членистоногим переносником і різними ссавцями. Ці мікросередовища надають *B. burgdorferi* свої власні переваги і виклики. Наприклад, на початкових стадіях інфікування ссавця-хазяїна імунні клітини намагаються запобігти інфікуванню *B. burgdorferi* за допомогою кількох систем, включно з тими, що генерують бактерицидні активні форми кисню (наприклад, супероксидні радикали (O_2^-), перекис водню (H_2O_2) і гідроксильні радикали (OH)) і активні форми азоту (RNS) (наприклад, оксид азоту й пероксинітрит) (Storz and Imlay, 1999). Для того, щоб *B. burgdorferi* успішно колонізували нового хазяїна і викликали захворювання, вони повинні подолати виклики, пов'язані з уродженою імунною системою, включно зі згубним впливом сполук ROS/RNS [7].

Сучасні науковці виявили зміни при вивченні окиснювального стресу у хворих на Лайм-бореліоз, а саме в дітей з Лайм-артритом [7, 14, 16]. Також є низка повідомлень про важливий антиоксидантний механізм захисту СОД при артритах. Вона забезпечує необхідний збалансований рівень активних форм кисню в організмі. Встановлено, що фермент СОД виявився потужним засобом проти хвороб, були розроблені різні форми кон'югатів і міметиків, які роблять його більш ефективним. Тому необхідні широкі дослідження в цьому напрямку для використання натуральних терапевтичних засобів на основі СОД для профілактики й лікування захворювань [13, 17].

Дані літератури вказують на перспективу розробки нових методів діагностики та контролю ефективного лікування з використанням реакцій ПОЛ, визначенням основних показників МДА, ДК, ПУ і СОД і дослідження нових патогенетичних підходів до лікування, таких як використання антиоксидантів і магнітолазерної терапії [15, 16].

За даними авторів, підвищені рівні МДА у групі ревматоїдного артриту свідчать про окиснювальний стрес, зниження активності Na^+/K^+ -АТФази, що є свідченням пошкодження клітинної мембрани [17].

Науковці різних країн намагаються вивчити й дослідити причини ушкодження тканин при Лайм-бореліозі. У серії з 19 пацієнтів з Лайм-артритом було виявлено значно підвищені рівні продуктів перекисного окиснення ліпідів (малонового діальдегіду, 4-гідроксинонелю) у плазмі й сечі порівняно з контролем [9]. Так само в дослідженні А. Moniuszko-Malinowska et al. [18] у серії з 22 пацієнтів з неврологічними проявами хвороби Лайма (нейробореліоз) було виявлено значно підвищені рівні маркерів перекисного окиснення ліпідів (4-гідроксинонелю, 4-гідроксигексеню, малонового діальдегіду, 4-оксононелю, F2-ізопростани та A4/J4-нейропростани) в спинномозковій рідині, плазмі й сечі порівняно з контролем. У серії з 20 пацієнтів із хворобою Лайма з мігруючою еритемою плазмові рівні антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази) разом з відновленням глутатіону були значно знижені порівняно з контролем, тоді як перекисне окиснення ліпідів було значно зниженим, про що свідчить підвищення рівня малонового діальдегіду [19, 20].

У сучасному світі набуло актуальності одночасне використання традиційної схеми лікування + фізіотерапія, що надає змогу ефективно поліпшити якість лікування і прискорити відновлення організму (одужання). Наше дослідження дослідило здатність фізіотерапії, а саме магнітолазерної терапії, поліпшувати лікування ЛБ з артритом у дітей із тривалим больовим синдромом.

Висновки

У хворих на ЛБ спостерігається підвищення активності ПОЛ і зниження функціональної здатності АОСЗ.

У дітей, яким проводилося традиційне лікування Лайм-артриту (АБТ), нормалізація перекисного окиснення ліпідів відбулася частково, про що свідчить знижений рівень ДК порівняно з контролем.

У групі хворих, яким проводилося комбіноване лікування Лайм-артриту (АБТ+МЛТ), відбулася нормалізація активності антиоксидантного захисту.

Комбінована МЛТ з антибактеріальною терапією поліпшує больовий статус і прискорює реабілітацію дітей.

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

Інформація про фінансування. Фінансування даного дослідження проводилося з державного бюджету. Упровадження НДР кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними, венеричними хворобами Тернопільського національного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Вивчення епідеміології, патогенезу і клініки Лайм-бореліозу в ендемічних регіонах України, в тому числі в Тернопільській області, та вдосконалення його діагностики, терапії, реабілітаційних заходів і профілактики» (2020–2022). Код державної реєстрації 01180000357.

Інформація про внесок кожного автора. *Никитюк С.О.* — концепція і написання тексту, аналіз літературних даних; *Левенець С.С.* — пошук літератури, редагування тексту; *Пивоварчук Д.С.* — статистичний аналіз, літературний пошук; *Климнюк С.І., Мартинюк Л.П.* — концепція і аналіз отриманих результатів; *Дяків О.Б.* — лікування хворих і аналіз даних; *Габор Г.Г.* — обстеження і лабораторна діагностика.

Список літератури

1. Nykytyuk S., Klymnyuk S., Podobivsky S., Levenets S., Stelmakh O. Lyme borreliosis — endemic disease in children of Ternopil Region. *Georgian Med. News.* 2020. 307. 95–103. PMID: 33270585.
2. Groth M., Skrzydlewska E., Dobrzyńska M., Pancewicz S., Moniuszko-Malinowska A. Redox Imbalance and Its Metabolic Consequences in Tick-Borne Diseases. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022. 12. 8703. doi: 10.3389/fcimb.2022.870398.
3. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой. *Лаб. дело.* 1989. № 7. С. 8–10.
4. Li W., Liu H., Zhou J.S. et al. Caveolin-1 Inhibits Expression of Antioxidant Enzymes through Direct Interaction with Nuclear Erythroid 2 p45-related Factor-2 (Nrf2). *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287. № 25. P. 20922–20930.
5. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксидредуктазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале. *Лаб. дело.* 1985. № 11. С. 678–681.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Lyme disease (*Borrelia burgdorferi*): 2017 case definition. <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/lyme-disease/case-definition/2017>.
7. Boylan J.A., Lawrence K.A., Downey J.S., Gerardini F.C. *Borrelia burgdorferi* membranes are major targets of reactive oxygen species. *Molecular Microbiology.* 2008. Vol. 68. Issue 3. P. 786–799. doi: 10.1111/j.1365-2958.2008.06204.x.
8. Badawi A., Arora P., Brenner D. *Biologic Markers of Antibiotic-Refractory Lyme Arthritis in Human: A Systematic Review.* *Infectious Diseases & Therapy.* 2019. 8(1). e5–e22. doi: <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0223-0>.
9. Биць Ю.В., Бутенко Г.М., Гоженко А.І. та ін., за ред. Зайка М.Н., Биць Ю.В., Криштала М.В. *Патофізіологія. 5-те вид.* Київ: Медицина, 2015. 752 с.

10. Ratajczak-Wrona W., Jabłońska E., Pancewicz S.A., Zajkowska J., Garley M., Izucka-Herman A., Sawko Ł. Evaluation of serum levels of nitric oxide and its biomarkers in patients with Lyme borreliosis. *Prog. Health Sci.* 2013. 3.2. 26.

11. Nykytyuk S., Boyarchuk O., Klymnyuk S., Levenets S. The Jarisch-Herxheimer reaction associated with doxycycline in a patient with Lyme arthritis. *Reumatologia.* 2020. 58(5). 335–338. doi: 10.5114/reum.2020.99143.

12. Никитюк С.О., Климнюк С.І. Алгоритм діагностики лайм-артриту в підлітків. *Інформаційний лист.* 2019. № 275.

13. Самосюк И.З., Чухраев Н.В., Мясников В.Г., Самосюк Н.И. Магнитолазероультразвуковая терапия. Выпуск 4. Часть 1. 2001. 200 с.

14. Kerstholt M., Brouwer M., Vrugt M., Oosting M., Netea M.G., Joosten L.A.B. *Borrelia burgdorferi* inhibits NADPH-mediated reactive oxygen species production through the mTOR pathway. *Ticks and Tick-borne Diseases.* 2022. 13.4. 101943. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2022.101943>. 12.7.

15. Брискин Б.С., Алиев И.М., Полонский А.К., Ступин И.В. Магнитолазерная терапия в комплексном лечении печеночной недостаточности. М., 1996. 154 с.

16. Luczaj W., Moniuszko A., Rusak M., Pancewicz S., Zajkowska J., Skrzydlewska E. Lipid peroxidation products as potential bioindicators of

Lyme arthritis. *European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases.* 2011. 30. 415–422. <http://dx.doi.org/10.5604/12321966.1167708>.

17. Saxena P., Selvaraj K., Khare S.K., Chaudhary N. Superoxide dismutase as multipotent therapeutic antioxidant enzyme: Role in human diseases. *Biotechnology Letters.* 2022. 44. 1–22. <https://doi.org/10.1007/s10529-021-03200-3>.

18. Moniuszko-Malinowska A., Luczaj W., Jaročka-Karpowicz I., Pancewicz S., Zajkowska J., Andrišic L., Zarkovic N., Skrzydlewska E. Lipid peroxidation in the pathogenesis of neuroborreliosis. *Free Radic. Biol. Med.* 2016. 96. 255–263. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.032.

19. Oğul Y., Cengiz B.G.M., Sari R.A., Kızıltunç A. Decreased Na⁺/K⁺ pump activity in the erythrocyte membrane due to malondialdehyde in rheumatoid arthritis: an in vivo and in silico study. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 2022. 100(10). 968–982. doi: 10.1139/cjpp-2022-0171.

20. Mantle D., Turton N., Hargreaves I.P. Lyme Disease: A Role for Coenzyme Q10 Supplementation? *Antioxidants.* 2022. 11(4). 667. doi: 10.3390/antiox11040667.

Отримано/Received 24.03.2023

Рецензовано/Revised 06.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 09.04.2023 ■

Information about authors

Svitlana Nykytyuk, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: androx@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3146-9664>; Web of Science Researcher ID Q-6886-2016

S.S. Levenets, MD, PhD, Associate Professor, Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: levenetsss@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2400-8328>

Serhiy Klymnyuk, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: klymnyuk@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-1308-3250>

Dyakiv Oksana, doctor of physical and rehabilitation medicine, Ternopil Regional Children Hospital, Ternopil, Ukraine

Pyvovarchuk Dmytro, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Martynyuk Larysa, MD, PhD, Therapy department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: martynyuk@tdmu.edu; <https://orcid.org/0000-0001-8098-0421>

Gabor Galyna, MD, PhD, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4704-4273>

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 from the state budget. Implementation of the planned research of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Skin and Sexually Transmitted Diseases of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University "Study of epidemiology, pathogenesis and clinical picture of Lyme disease in the endemic regions of Ukraine, including Ternopil region, and improvement of its diagnosis, therapy, rehabilitation measures and prevention" (2020–2022). State registration code 01180000357.

Authors' contribution. S.O. Nykytyuk — concept and writing the text, analysis of literary data; S.S. Levenets — literature search, text editing; S.I. Klymnyuk, L.P. Martynyuk — concept and analysis of the results obtained; D.S. Pyvovarchuk — statistical analysis, literature search; O.B. Dyakiv — treatment of patients and data analysis; G.G. Gabor — examination and laboratory diagnosis.

S.O. Nykytyuk¹, S.S. Levenets¹, S.I. Klymnyuk¹, L.P. Martynyuk¹, D.S. Pyvovarchuk¹, O.B. Dyakiv², G.G. Gabor¹

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

²Ternopil Regional Children's Hospital, Ternopil, Ukraine

Rehabilitation of children with Lyme arthritis

Abstract. Background. Lyme disease is a common tick-borne infection. Untimely diagnosis and treatment lead to the chronicity of the process with the development of late lesions of various systems and organs and possible disability. The purpose of the study was to develop a program of rehabilitation measures for children with Lyme disease. **Material and methods.** The research was conducted on the basis of the Ternopil Regional Children's Hospital. Twenty children, residents of the Ternopil region, who applied to the Ternopil Regional Children's Hospital for tick bites and, as a result, diagnosed Lyme arthritis, took part in the study. To assess the severity of pain, we used scales and questionnaires for the diagnosis of DN4 neuropathic pain. Laboratory and instrumental studies were performed such as evaluation of the level of malondialdehyde, diene conjugates, superoxide dismutase. **Results.** Clinical examination of tick-affected children with Lyme disease showed that the most common primary clinical manifestation is a typical skin lesion — erythema migrans. In case of arthritis, all children notice inflammatory changes and pain in the joints. As a result of the conducted studies, the activation of peroxi-

dation in children with Lyme disease was detected (an increase in the level of malondialdehyde and a decrease in superoxide dismutase, diene conjugates). It was shown that combined therapy with the use of magnetic laser therapy leads to the normalization of lipid peroxidation. **Conclusions.** All children with Lyme arthritis have a pain syndrome of varying severity. In patients with Lyme disease, there is an increase in the activity of lipid peroxidation and a decrease in the functional capacity of the antioxidant defense system. Children who underwent traditional treatment for Lyme arthritis reported a partial normalization of lipid peroxidation as evidenced by a significantly decreased level of diene conjugates compared to controls. In the group of patients who underwent combined treatment for Lyme arthritis (antibacterial therapy + magnetic laser therapy), the activity of antioxidant defense was normalized. Combination of magnetic laser therapy with antibacterial therapy demonstrates an improvement of pain status and faster rehabilitation of children.

Keywords: Lyme disease; *B.burgdorferi*; children; pain syndrome; lipid peroxidation



Особливості вегетативної регуляції та рівня тривожності в школярів з первинною артеріальною гіпертензією

Резюме. Актуальність. Дисбаланс вегетативної нервової системи, або синдром вегетативної дисфункції — це патологічний стан, який характеризується порушенням вегетативної регуляції функцій внутрішніх органів, судин та обмінних процесів. Це поліморфна патологія, при якій страждають різні органи та системи в дітей, проте домінуючу роль у клінічній картині відіграють розлади серцево-судинної системи, що проявляється підвищенням рівня артеріального тиску. **Мета дослідження:** оцінити стан вегетативної нервової системи та рівня тривожності в дітей з первинною артеріальною гіпертензією. **Матеріали та методи.** Обстежено 43 дитини старшого шкільного віку. До основної групи увійшла 21 дитина з підтвердженим діагнозом первинної артеріальної гіпертензії, до контрольної — 22 дитини з нормальним рівнем артеріального тиску. Оцінка стану вегетативної нервової системи проводилась за допомогою опитувальника А.М. Вейна. Рівень тривожності оцінювався за шкалою Спілбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI). **Результати.** При оцінці рівня тривожності встановлено, що середнє значення реактивної тривожності в дітей основної групи за шкалою Спілбергера становило 37,3 бала, що вказувало на помірний рівень тривожності, а в дітей контрольної групи цей показник був низьким (26,6 бала). Середнє значення рівня особистісної тривожності в дітей основної групи становило 42,6 бала, що фактично вказувало на підвищення загального рівня тривожності, у контрольній групі цей показник був низьким і становив 28,7 бала ($p < 0,005$). **Висновки.** У дітей з артеріальною гіпертензією вірогідно частіше спостерігається вегетативна дисфункція з переважанням симпатикотонії, що свідчить про глибокий патогенетичний зв'язок між підвищенням рівня артеріального тиску та порушеннями функції автономної нервової системи. У дітей з артеріальною гіпертензією вірогідно вищий рівень особистісної тривожності порівняно з дітьми з нормальним артеріальним тиском, що обов'язково потрібно враховувати при лікуванні й профілактиці даної хвороби.

Ключові слова: діти; вегетативна дисфункція; рівень тривожності

Вступ

Дисбаланс вегетативної нервової системи, або синдром вегетативної дисфункції (ВД) — це патологічний стан, який характеризується порушенням вегетативної регуляції функцій внутрішніх органів, судин та обмінних процесів [1, 2]. Ці зміни можуть бути первинними або вторинними, мати як функціональні, так і морфологічні ознаки [3].

Останнім часом значно зросла частота ВД, перебіг яких супроводжується функціональними розладами багатьох органів і систем дитячого організму [1,

3]. За різними даними, частота патології коливається в межах 29–82 %, хоча результати деяких досліджень демонструють вищі показники [2].

Однією з особливостей розладів вегетативної нервової системи є те, що клінічними проявами цього синдрому в пубертатному періоді є запори або діарея, епізодичне блювання, болі в животі та функціональні розлади шлунково-кишкового тракту, головний біль, головокружіння, кардіалгії, зміни рівня артеріального тиску (АТ) [2, 3]. У 17–20 % дітей ВД трансформується в подальшому житті в психосоматичні захворювання [1, 2, 4].

Майже всі хронічні захворювання супроводжуються розладами вегетативної нервової системи, характеризуються симптомокомплексом розладів психоемоційної, сенсомоторної та вегетативної активності, пов'язаним з надсегментарними і сегментарними порушеннями вегетативної регуляції діяльності різних органів і систем [1, 2, 4].

Діти шкільного віку перебувають в епіцентрі впливу низки факторів, які є потенційними тригерами розвитку ВД, тому що мають підвищену схильність до тривалого психоемоційного напруження, надмірної тривожності, стресів унаслідок підвищеної складності навчальної програми і навчальних перевантажень, інколи неадекватних вимог батьків, конфліктів з учителями та однолітками [1–4].

Зіштовхуючись з проблемами шкільного життя, дитина свідомо чи неусвідомлено пристосовується до оточуючого її фізичного і соціального середовища, яке задовольняє її чи породжує в неї тривогу [4]. У цілому тривога забезпечує людині достатню підготовку до дій у новій чи кризовій ситуації і є необхідною для розвитку особистості дитини. Часте переживання подібної емоції може зумовити формування стану тривожності, що характеризується підвищеною схильністю до переживань, побоювань і неспокою. Саме тривожність, як визначають дослідники і практичні психологи, лежить в основі цілої низки труднощів дитинства, у тому числі багатьох порушень розвитку та формування особистості, що проявляються на всіх рівнях активності людини [1, 4].

ВД слід розглядати як поліморфну патологію, при якій страждають різні органи та системи в дітей, проте домінуюча роль у клінічній картині відводиться розладам серцево-судинної системи, що проявляється підвищенням рівня артеріального тиску [1, 5–7].

Артеріальна гіпертензія (АГ) — це патологічний стан, що характеризується підвищенням системного артеріального тиску в результаті порушень механізмів нейрогуморальної регуляції діяльності серцево-судинної системи [8–11]. В усьому світі АГ перебуває в центрі уваги не лише терапевтів, кардіологів, але й педіатрів і належить до найбільш поширених проблем сучасної кардіології дитячого віку [12–15].

За даними різних авторів, поширеність її серед дітей і підлітків становить 1–3 % [16–18]. Найбільш схильні до розвитку АГ діти препубертатного й пубертатного віку, що багато в чому визначається властивими цим періодам дитинства вегетативними дисфункціями [1, 19, 20].

Гіпертонічна хвороба дорослих має початок у дитячому віці, що зумовлює значущість ранньої діагностики АГ, коли підвищення АТ ще не досягає високих цифр [6, 7, 21]. Проблема ранньої діагностики АГ має надзвичайну актуальність. Найбільш ґрунтовним підходом до визначення критеріїв підвищеного рівня АТ є масове обстеження тих чи інших груп населення, тому що АГ вважається найважливішою соціально-економічною і медичною проблемою, оскільки посідає значне місце в структурі працевдатності, інвалідизації та смертності населення [22, 23].

Особливості вегетативної регуляції та рівня тривожності в дітей шкільного віку з первинною артері-

альною гіпертензією потребують подальшого вивчення та дослідження.

Тому **метою** нашої роботи було оцінити стан вегетативної нервової системи та рівня тривожності в дітей з первинною артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи

Було обстежено 43 дитини старшого шкільного віку (12–17 років). Середній вік дітей становив 15,1 року. Співвідношення дівчат і хлопчиків — 1,1 : 1. Обстежених дітей було розподілено на дві групи — контрольну й основну.

Критерієм включення до основної групи була наявність діагностованої АГ.

Критеріями виключення були наявність у дітей серцевих вад та органічних уражень серцево-судинної системи, хронічної ниркової патології та інших органічних уражень нирок, цукрового діабету та інших ендокринних захворювань, психічних розладів і органічних та інфекційних уражень центральної нервової системи, а також наявність гострих інфекційних захворювань на момент обстеження.

Для діагностики АГ у дітей використовувались рекомендації Американської педіатричної академії (American Academy of Pediatrics, AAP), згідно з якими для дітей від 1 до 13 років АТ вважають нормальним, якщо його рівень < 90-го перцентиля; високий АТ — рівень від ≥ 90 -го до < 95-го, або 120/80 мм рт.ст.; АГ I ступеня тяжкості — від ≥ 95 -го до < 95-го перцентиля + 12 мм рт.ст., або від 130/80 до 139/89 мм рт.ст.; АГ II ступеня тяжкості — від ≥ 95 -го перцентиля + 12 мм рт.ст., або $\geq 140/90$ мм рт.ст. Для дітей від 13 років пропонується найбільш проста інтерпретація значень АТ, наближена до такої в дорослих [24].

До основної групи було включено 21 дитину з підтвердженим діагнозом первинної артеріальної гіпертензії. Структура АГ у дітей основної групи була наступною: у 37 дітей (86 %) було виявлено артеріальну гіпертензію I ступеня, у 6 дітей (14 %) — АГ II ступеня.

Контрольну групу становили 22 дитини з нормальним рівнем артеріального тиску без іншої соматичної патології.

Дане дослідження виконано з дотриманням «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986), наказів МОЗ України: № 690 від 23.09.2009, № 944 від 14.12.2009, № 616 від 03.08.2012 і затверджено Комісією з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень Буковинського державного медичного університету (протокол № 4 від 15.09.2022).

На кожного пацієнта був складений формуляр інформованої згоди, у якому відображено базисні етичні принципи, такі як: повага до особистості дитини, оцінка ризику користі та шкоди обстежень для дитини, анонімність результатів дослідження та участі в дослідженні, інформованість і згода батьків. Даний форму-

ляр був затверджений комісією з питань біоетики Буковинського державного медичного університету.

Оцінка стану вегетативної нервової системи проводилась за допомогою опитувальника А.М. Вейна. Опитувальник складався з 11 пунктів, кожен з яких оцінювався від 0 до 7 балів залежно від характеру симптому, його наявності чи відсутності. Якщо загальна кількість балів не перевищувала 15, то тонус вегетативної системи вважався не порушеним, при загальній кількості балів понад 15 відзначалась вегетативна дисфункція.

Для визначення характеру вегетативної дисфункції з переважанням симпатичного або парасимпатичного відділів використовували вегетативний індекс (ВІ) Кердо: $VI = (1 - D/ЧСС) \times 100$, де D — рівень діастолічного АТ, $ЧСС$ — частота серцевих скорочень за 1 хвилину.

При повній вегетативній рівновазі серцево-судинної системи ВІ = 0. Якщо коефіцієнт був позитивний, це вказувало на домінування симпатичного відділу, якщо цифрове значення коефіцієнта було від'ємне — парасимпатичного відділу.

Рівень тривожності оцінювався за шкалою Спілбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI). У рамках цього тесту існує 2 субтести.

Перший субтест — стан реактивної тривоги (ситуативної тривожності). Він дає змогу оцінити поточний стан тривоги, вимірюючи, як респонденти відчувають себе прямо зараз, відзначаючи суб'єктивні відчуття страху, напруження, нервозності, неспокою та збудження вегетативної нервової системи.

Другий субтест — стан особистісної тривожності, він оцінює відносно стабільні аспекти особистості, її схильність до занепокоєння, оцінює відчуття/стан спокою, впевненості та безпеки.

При загальній інтерпретації отриманих показників за обома субтестами використовувались такі градації рівня тривожності: до 30 балів — низька; 31–44 бали — помірна; 45 і більше — висока.

Статистична обробка отриманих даних проводилась на комп'ютері з використанням програм електронних таблиць Excel і програми статистичної обробки Statistica for Windows (фірма Statsoft, версія 10.0).

З огляду на невеликі вибірки використовувались непараметричні статистичні критерії, значимість результатів визначалась за критерієм Фішера.

Результати та обговорення

Відомо, що підхід до розвитку АГ, як правило, є мультифакторним [6, 8, 23]. Зниження рівня захворюваності на АГ передбачає впровадження в суспільстві здорового способу життя, своєчасної діагностики й лікування АГ за допомогою як медикаментозних, так і немедикаментозних методів [4, 7, 10, 14].

Актуалізація проблематики АГ пов'язана також зі зростанням ролі і зміною характеру психологічних чинників, що пов'язується зі складністю сучасного суспільного життя [13, 17]. На думку більшості авторів, 80–90 % мінливості АГ зумовлено спадковою детермінованістю і факторами зовнішнього середовища [19, 22]. Крім цього, на показники АГ впливають: кліматогеографічні, метеорологічні фактори, соціальні умови, психологічні особливості особистості тощо [1, 2, 24].

Аналізуючи отримані результати оцінки вегетативної сфери за опитувальником Вейна, ми встановили, що в основній групі вегетативна дисфункція спостерігалась у 16 дітей (76,2 %), у контрольній — у 5 дітей (22,7 %). Дана різниця була вірогідною ($p < 0,05$).

Найбільш частим симптомом порушення вегетатики, який зустрічався в усій вибірці, виявився симптом почервоніння обличчя при хвилюванні. Він був позитивний у 17 дітей, що становило 39,5 %. На другому місці за частотою знаходились два симптоми: підвищена пітливість — 16 дітей (37,2 %), відчуття жару — 15 дітей (34,9 %). 14 дітей (32,5 %) скаржились на певні порушення сну, 8 дітей — на стійкий головний біль. Окрім того, 13 дітей (30,2 %) відзначали періодичні напади серцебиття. Наявність даного симптому в дітей з АГ також відзначали М.В. Палієнко і З.Р. Кочерга [2].

Різниця в даних показниках між дітьми з різних груп наведена в табл. 1.

Отже, з 11 симптомів, наявних у шкалі Вейна, за 6 симптомами мали вірогідну різницю між дітьми з обстежених груп, ще один симптом також досить суттєво

Таблиця 1. Прояви вегетативної дисфункції в дітей з досліджуваних груп

Симптом	Основна група (n = 21)		Контрольна група (n = 22)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Почервоніння обличчя	12*	57,1	5	22,8	< 0,05
Підвищена пітливість	13*	62,0	3	13,6	< 0,01
Порушення сну	11*	52,3	4	18,1	< 0,05
Головний біль	6	28,6	2	9,0	> 0,05
Напади серцебиття	11*	52,3	2	9,0	< 0,05
Онiмiння кiнцiвок	3	14,3	2	9,0	> 0,05
Почервоніння кінцівок	8	38,0	6	36,3	> 0,05
Відчуття утруднення при диханні	10	47,6	4	18,1	< 0,05
Порушення функції травного тракту	3	14,3	3	13,6	> 0,05
Напади неприємності	2	9,5	1	4,5	> 0,05
Зниження працездатності	4	19,0	2	9,0	> 0,05

Примітка: * — вірогідна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

різнився, хоча і без статистичної вірогідності. Стосовно інших 5 симптомів якоїсь суттєвої різниці нами виявлено не було.

Окремо хотілося б виділити наявність у 10 дітей (47,6 %) основної групи відчуття утруднення при диханні (відчуття браку повітря, прискорене дихання). Причому ця відмінність теж була вірогідною порівняно з дітьми з контрольної групи.

Згідно з даними різних авторів [1–3], даний симптом є одним із провідних симптомів підвищеної тривожності, а також є одним з компонентів панічних розладів у дітей, що перегукується з результатами нашого дослідження стосовно рівня тривожності в дітей з АГ.

Середня сума балів за шкалою Вейна в основній групі становила $15,2 \pm 0,3$, у контрольній — $11,4 \pm 0,1$. Максимальна кількість балів в основній групі становила $48,3 \pm 0,1$. Різниця була вірогідною ($p < 0,05$). Більш наочно це подано на рис. 1.

З метою визначення домінуючого відділу вегетативної нервової системи в досліджуваних дітей було обчислено значення індексу Кердо і зіставлено його значення з показниками дітей контрольної групи (табл. 2).

У дітей з контрольної групи індекс Кердо мав значення, близьке до нуля, що свідчило про еутонію вегетативної системи. У школярів з АГ значення індексу Кердо було вірогідно вищим, ніж у дітей з контрольної групи. Окрім того, у дітей з артеріальною гіпертензією спостерігалась виражена симпатикотонія, що збігається з даними І. Цюпи [1].

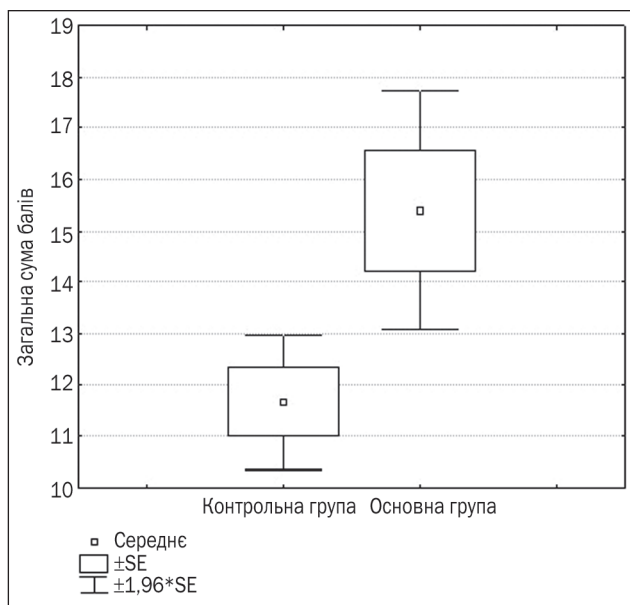


Рисунок 1. Середня кількість балів за шкалою Вейна у дітей з досліджуваних груп

Таблиця 2. Значення індексу Кердо в дітей з обстежених груп

Група дітей	Індекс Кердо		
	$M \pm m$	Min	Max
Контрольна група (n = 22)	$0,3 \pm 1,6$	-12,3	14,8
Основна група (n = 21)	$19,6 \pm 2,4^*$	8,9	53,1

Примітка: * — вірогідна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

Оцінюючи рівень тривожності, встановили, що середнє значення реактивної тривожності в дітей основної групи за шкалою Спілбергера становило 37,3 бала, що вказувало на помірний рівень тривожності. Середнє значення реактивної тривожності в дітей контрольної групи було низьким (26,6 бала).

Подібна картина спостерігалась і при оцінці рівня особистісної тривожності. Середнє значення даного показника в дітей основної групи становило 42,6 бала, що фактично вказувало на підвищення загального рівня тривожності. Окрім того, у 4 (19 %) дітей рівень особистісної тривожності був вище за 44 бали. У контрольній групі середній рівень особистісної тривожності був низьким і становив 28,7 бала ($p < 0,005$).

Для розуміння взаємозв'язків між отриманими показниками нами було проведено корелятивний аналіз. Було встановлено, що рівень систолічного артеріального тиску корелював з рівнем реактивної ($r = 0,53$; $p < 0,05$) та особистісної тривожності ($r = 0,72$; $p < 0,001$). Слід зауважити, що зв'язок між особистісною тривожністю і рівнем систолічного артеріального тиску був сильним і мав високу вірогідність.

Окрім того, було встановлено, що індекс Кердо корелював із систолічним ($r = 0,42$; $p < 0,05$) і діастолічним ($r = 0,49$; $p < 0,05$) артеріальним тиском. Рівень вегетативної дисфункції за шкалою Вейна мав сильний зв'язок з рівнем особистісної тривожності ($r = 0,84$; $p < 0,001$) і систолічним артеріальним тиском ($r = 0,64$; $p < 0,01$).

Отримані результати вказували на тісний взаємозв'язок між рівнем артеріального тиску, вегетативною дисфункцією та рівнем особистісної тривожності. Зрозуміло, що порушення функції вегетативної нервової системи в дитячому віці є однією з основних ланок патогенезу артеріальної гіпертензії, що й обумовлює сильний кореляційний зв'язок. З іншого боку, останнім часом все частіше піднімається питання про доцільність і актуальність діагнозу вегетативної дисфункції, адже в американській і європейській літературі акцент робиться на психічній складовій. Наше дослідження вказало на дуже сильний зв'язок між рівнем тривожності і вегетативними розладами, що, можливо, підтверджує взаємозалежність цих синдромів. Актуальним залишається питання, що з них є первинним, особливо в аспекті формування і розвитку артеріальної гіпертензії.

Висновки

1. У дітей з артеріальною гіпертензією вірогідно частіше спостерігається вегетативна дисфункція з переважанням симпатикотонії, що свідчить про глибокий патогенетичний зв'язок між підвищенням рівня артеріального тиску та порушеннями функції автономної нервової системи ($r = 0,64$; $p < 0,01$).

2. У дітей з артеріальною гіпертензією вірогідно вищий рівень особистісної тривожності порівняно з дітьми з нормальним артеріальним тиском (42,6 бала проти 28,7 бала; $p < 0,005$), що обов'язково потрібно враховувати при лікуванні й профілактиці даної хвороби.

3. Вегетативна дисфункція корелює з підвищеним рівнем особистісної тривожності ($r = 0,84$; $p < 0,001$), що може свідчити про сильну взаємозалежність цих синдромів і ключову роль їх поєднання у формуванні первинної артеріальної гіпертензії в школярів.

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

Список літератури

1. Цюпа І. Розлади вегетативної нервової системи у практиці педіатра. *Педіатрія*. 2019. 3(50). 45-53. https://health-ua.com/news-paper/in_pediatriya/40267-tematichnij-nomer-pedatrua-3-50-2019-r.
2. Палієнко М.В., Кочерга З.Р. Комплексна оцінка факторів ризику вегетативних дисфункцій у школярів та можливості їх корекції. *Art of medicine*. 2021. 2(18). 180-184. DOI: 10.21802/artm.2021.2.18.180.
3. Вавілова А.С. Вплив стилів батьківського виховання на рівень тривожності молодших школярів. *Педагогічна та вікова психологія*. 2021. 32(2). 123-128. DOI: <https://doi.org/10.32838/2709-3093/2021.2/22>.
4. Salles G.F., Reboldi G., Fagard R.H. et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension*. 2016. 67(4). 693-700. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981.
5. Yang W.-Y., Melgarejo J.D., Thijs L., Zhang Z.-Y., Boggia J., Wei F. et al. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA*. 2019. 322(5). 409-420.
6. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016. 133. 38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
7. Timmis A., Townsend N., Gale C., Grobbee R., Maniadaakis N., Flather M. et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur. Heart J*. 2018. 39(7). 508-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehx628.
8. Andrade H., Pires A., Noronha N., Amaral M.E., Lopes L., Martins P. et al. Importance of ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and prognosis of pediatric hypertension. *Rev. Port. Cardiol*. 2018. 37(9). 783-9. doi: 10.1016/j.repc.2017.09.026.
9. Bell C.S., Samuel J.P., Samuels J.A. Prevalence of Hypertension in Children. Applying the New American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guideline. *Hypertension*. 2019. 73. 148-152. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11673.
10. Picone D.S., Schultz M.G., Otahal P., Aakhus S., Al-Jumaily A.M., Black J.A. et al. Accuracy of cuff-measured blood pressure: systematic reviews and meta-analyses. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017. 70(5). 572-86. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.064.
11. Booth J.N. 3rd, Muntner P., Diaz K.M., Viera A.J., Bello N.A., Schwartz J.E. et al. Evaluation of criteria to detect masked hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2016. 18(11). 1086-94. doi: 10.1111/jch.12830.
12. Erdem F., Cakar U., Yildirim O., Alcelik A. A new diagnostic tool for masked hypertension: impaired sleep quality. *Arch. Med. Sci*. 2016. 12(6). 1207-13. doi: 10.5114/aoms.2015.51177.
13. Samuel J.P., Bell C.S., Hebert S.A., Varughese A., Samuels J.A., Tyson J.E. Office blood pressure measurement alone often misclassifies treatment status in children with primary hypertension. *Blood Press. Monit*. 2017. 22(6). 328-32. doi: 10.1097/MBP.0000000000000299.
14. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M., Blowey D., Carroll A.E., Daniels S.R. et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics [Internet]*. 2017. 140(3). e20171904. <https://pediatrics.aappublications.org/content/140/3/e20171904>. doi: 10.1542/peds.2017-1904.
15. Gupta N., Maranda L., Gupta R. Differences in self-reported weekend catch up sleep between children and adolescents with and without primary hypertension. *Clin. Hypertens. [Internet]*. 2018. 24. 7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5887206/pdf/40885_2018_Article_9.pdf. doi: 10.1186/s40885-018-0092-6.
16. Hanevold C.D., Miyashita Y., Faino A.V., Flynn J.T. Changes in Ambulatory Blood Pressure Phenotype over Time in Children and Adolescents with Elevated Blood Pressures. *J. Pediatr*. 2020. 216. 37-43.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.09.070.
17. Yang L., Magnussen C.G., Yang L., Bovet P., Xi B. Elevated Blood Pressure in Childhood or Adolescence and Cardiovascular Outcomes in Adulthood: A Systematic Review. *Hypertension*. 2020. 75(4). 948-55. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14168.
18. Hermida R.C., Ayala D.E., Fernández J.R., Mojón A., Smolensky M.H. Hypertension: New perspective on its definition and clinical management by bedtime therapy substantially reduces cardiovascular disease risk. *Eur. J. Clin. Invest*. 2018. 48(5). e12909. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/eci.12909>. doi: 10.1111/eci.12909.
19. Kollios K., Nika T., Kotsis V., Chrysaidou K., Antza C., Stabouli S. Arterial stiffness in children and adolescents with masked and sustained hypertension. *J. Hum. Hypertens. [Internet]*. 2020. <https://www.nature.com/articles/s41371-020-0318-4>. doi: 10.1038/s41371-020-0318-4.
20. Zeniodi M.E., Ntineri A., Kollias A., Servos G., Moysakkis I., Destounis A. et al. Home and ambulatory blood pressure monitoring in children, adolescents and young adults: comparison, diagnostic agreement and association with preclinical organ damage. *J. Hypertens. [Internet]*. 2020. https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/publishahead/Home_and_ambulatory_blood_pressure_monitoring_in.97017.aspx. doi: 10.1097/HJH.0000000000002396.
21. Litwin M. Why should we screen for arterial hypertension in children and adolescents? *J. Pediatr*. 2018. 33(1). 83-92. doi: 10.1007/s00467-017-3739-8.
22. Neuhauser H., Adler C., Sarganas G. Selective Blood Pressure Screening in the Young: Quantification of Population Wide Underestimation of Elevated Blood Pressure. *International Journal of Hypertension. [Internet]*. 2019. 2019. 2314029. <http://downloads.hindawi.com/journals/ijhy/2019/2314029.pdf>. doi: 10.1155/2019/2314029.
23. Parati G., Agostoni P., Basnyat B., Bilo G., Brugger H., Coca A. et al. Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions: A joint statement by the European Society of Cardiology, the Council on Hypertension of the European Society of Cardiology, the European Society of Hypertension, the International Society of Mountain Medicine, the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Mountain Medicine. *Eur. Heart J*. 2018. 39(17). 1546-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehx720.
24. Марушко Ю.В., Гишак Т.В. Аналіз і перспективи клінічних рекомендацій ААР (2017) скринінгу і контролю високого артеріального тиску у дітей та підлітків. *Сучасна педіатрія*. 2018. 4(92). 27-39. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2018.92.27>.

Отримано/Received 18.04.2023

Рецензовано/Revised 11.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 14.05.2023 ■

Information about authors

Dmitro Nechytailo, MD, PhD, Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: dnechit@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9952-7552>; Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-8572-2017>

Tetiana Nechytailo, PhD, assistant of the Department of Practical Psychology, Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.nechytailo@chnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8005-6925>

Tetiana Mikhieieva, PhD, assistant of Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal medicine Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: tmikhieieva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7978-1983>; Researcher ID: B-9475-2017

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.

D. Yu. Nechytailo¹, T. A. Nechytailo², T. M. Mikhieieva¹

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine

Peculiarities of autonomic regulation and anxiety level in schoolchildren with primary hypertension

Abstract. Background. An imbalance of the autonomic nervous system, or a syndrome of autonomic dysfunction, is a pathological condition characterized by a violation of the autonomic regulation of the functions of internal organs, blood vessels, and metabolic processes. This is a polymorphic pathology in which various organs and systems in children suffer, but the dominant role in the clinical picture is given to the cardiovascular disorders that is manifested by an increase of blood pressure. The purpose of the study: to assess the state of the autonomic nervous system and the level of anxiety in children with primary hypertension. **Materials and methods.** Forty-three children of high school age were examined. The main group included 21 children with a confirmed diagnosis of primary hypertension, and the control group — 22 children with a normal blood pressure level. The state of the autonomic nervous system was assessed using the Wayne A.M. questionnaire. The level of anxiety was evaluated according to the State-Trait Anxiety Inventory

(STAI). **Results.** Evaluation of the level of anxiety revealed that the average level of reactive anxiety in children of the main group on the STAI was 37.3 points, which indicated a moderate level, while in the children of the control group it was low (26.6 points). The average level of personal anxiety in children of the main group was 42.6 points, which actually indicated an increase in the general level of anxiety, in the control group this indicator was low and amounted to 28.7 points ($p < 0.005$). **Conclusions.** In children with hypertension, autonomic dysfunction with a predominance of sympathicotonia is more likely to be observed, which indicates a deep pathogenetic connection between an increase in blood pressure and disorders of the autonomic nervous system. Children with hypertension probably have a higher level of personal anxiety compared to those with normal blood pressure, which must be taken into account in the treatment and prevention of this disease.

Keywords: children; autonomic dysfunction; level of anxiety



Коморбідність у дітей із ревматичними захворюваннями: огляд літератури та 10-річний досвід власних досліджень

Резюме. *Актуальність.* Зменшення віку дебюту ревматичних захворювань у дітей, збільшення загальної тривалості хвороби, розвиток стійких функціональних та органічних порушень органів та систем визначають необхідність вивчення коморбідних станів уже в дитячому віці для оптимізації їх діагностики та комплексу терапії. *Мета дослідження:* вивчення частоти та основних закономірностей формування і подальшого прогресування коморбідних станів у дітей із ревматичними захворюваннями (з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) та системним червоним вовчаком (СЧВ)). *Матеріали та методи.* Проведено аналітичний огляд літературних джерел з питань поширеності та діагностики коморбідних уражень у дорослих із ревматичними захворюваннями та у дітей; здійснено динамічне спостереження 250 дітей віком 3–18 років, хворих на ЮІА, та 67 дітей із СЧВ із ювенільним дебютом щодо наявності коморбідних станів з боку серцево-судинної системи, нирок, легень, очей, кісткової тканини, порушень ліпідного спектра крові. *Результати.* Встановлено частоту і характер формування коморбідної патології у дітей із ЮІА та СЧВ. Збереження активності процесу є головним фактором прогресування коморбідної патології і формування необоротних пошкоджень органів і систем з розвитком їх недостатності та порушень показників якості життя пацієнтів. *Висновки.* На підставі наведених матеріалів існує можливість розробки програм запобігання формуванню та прогресуванню необоротних пошкоджень систем і органів, що виникають за наявності коморбідних станів у дітей із РЗ, та їх ефективної соціалізації.

Ключові слова: коморбідність; діти; ревматичні захворювання; ювенільний ідіопатичний артрит; системний червоний вовчак

Вступ

Останнє десятиріччя ознаменовано значною зацікавленістю проблемами коморбідності в різних професійних асоціаціях та наукових спільнотах медичної галузі. На сьогодні налічується вже понад мільйона публікацій, що присвячені питанням коморбідності (серед них кирилицею — 200 тис., латиницею — понад 800 тис.) [1, 2]. Це пояснюється тим, що детальне вивчення окремих нозологічних форм та їх дефініцій сприяло розробці та впровадженню протоколів і стандартів лікування майже для кожної окремої но-

зологічної форми. Поза межами доказової медицини залишились проблеми одночасного поєднання різних хвороб в одній людині, зокрема наявність декількох хронічних захворювань, пов'язаних між собою єдиним патогенезом або єдиною етіологією, персоніфікація надання їм медичної допомоги з оптимізацією комплексу терапії. Персоніфікація медичної допомоги передбачає вивчення у кожного хворого клінічної картини основного захворювання, супутніх та перенесених раніше хвороб, можливих їх ускладнень та побічних ефектів терапії, всебічну комплексну оцінку

та розробку раціонального комплексу терапії та реабілітації [2].

На сьогодні визначено декілька загальнобіологічних платформ для розвитку коморбідних станів, а саме: системне автоімунне запалення; метаболічний синдром; системні порушення сечової кислоти (гіперурикемія); персистенція вірусів; оксидативний стрес; дисплазія сполучної тканини; хронічний біль.

Для ревматичних захворювань (РЗ) платформою коморбідності є системне автоімунне запалення [3]. Серед основних механізмів та медіаторів системного запалення при цих захворюваннях є: білки гострої фази (С-реактивний білок, фібриноген); дефіцит фолієвої кислоти, вітаміну B_{12} та окремих популяцій Т-клітин; гіперпродукція автоантитіл (антитіла до циклічного цитрулінового пептиду, ревматоїдний фактор, анти-oxLDL (anti-oxidized low density lipoprotein), антифосфоліпідні антитіла тощо) та цитокінів (фактор некрозу пухлини α , інтерлейкін-6; хемокіни, ангомогенні фактори росту); активність ферментів деградації сполучнотканинного матриксу (металопротеїнази); молекулярна експресія, що підвищує клітинну адгезію; гіпергомоцистеїнемія; порушення апоптозу тощо.

Реалізація імунозапальних реакцій на органи і системи здійснюється через системне ураження ендотелію судин [31, 32]. За рахунок системного ураження ендотелію судин відбувається розвиток не тільки клінічних проявів основного процесу, але й формування уражень структур життєво важливих органів і систем (кардіоміоцити, гепатоцити, нейрони, нефрони тощо), розвиток фіброзних процесів із формуванням недостатності органів (серцево-судинної і бронхолегеневої систем, нирок, печінки тощо), метаболічних порушень, зокрема в ліпідному спектрі крові, вуглеводному і в системі гемостазу. Усе це впливає на перебіг основного захворювання, погіршує відповідь на терапію, знижує якість життя пацієнтів, ускладнює прогноз [4].

У дітей з РЗ також відбуваються ці процеси, але для них характерно: зниження віку дебюту захворювання, збільшення загальної тривалості хвороби, інвалідизація в дитячому віці внаслідок стійких функціональних та органічних порушень, зниження показників якості життя. Це підтверджує актуальність вивчення коморбідних станів уже в дитячому віці для оптимізації їх діагностики, комплексу засобів лікування та запобігання прогресуванню.

Метою довготривалого дослідження, яке проведено на базі відділу ревматології та коморбідних станів ДУ «ІОЗДП НАМН», стало вивчення частоти, основних закономірностей формування і подальшого прогресування коморбідних станів у дітей із ревматичними захворюваннями, у першу чергу — із ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) та системним червоним вовчаком (СЧВ).

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети проведено динамічне спостереження 250 дітей віком 3–18 років, хворих на ЮІА, з полі- та олігоартикулярними варіантами і увеїт-асоційованим артритом (УЮІА), середня трива-

лість якого становила $58,52 \pm 2,27$ місяця, та 67 дітей із СЧВ із ювенільним дебютом, тривалість якого становила $58,52 \pm 2,27$ місяця.

Дослідження проведене із урахуванням основних положень і відповідно до етичних та морально-правових вимог Європейської конвенції (Страсбург, 18.03.1986 р.), Статуту Української асоціації з біоетики та норм ПДЗ (1992 р.), відповідно до вимог та норм ШРП С83 (2002 р.), типового Положення з питань етики МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину. Усі пацієнти, що увійшли до дослідження, надали письмову згоду на участь у ньому.

Для встановлення діагнозу керувалися Міжнародною класифікацією хвороб Х перегляду, протоколами діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей (Наказ МОЗ № 362 від 2005 року), а також уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит, № 832 від 22 жовтня 2012 року, класифікаційними критеріями ACR/EULAR (2010). Клінічний варіант ювенільного артриту встановлювався за класифікацією ILAR (The Institute for Laboratory Animal Research), за якою виділяють 7 різних варіантів ЮРА в дитинстві (Edmonton, 2001). Діагноз системного червоного вовчака встановлено відповідно до класифікаційних критеріїв SLICC (2012), а також класифікаційних критеріїв EULAR/ASR 2019 (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus). Дизайн дослідження включав аналіз отриманих результатів обстеження органів та систем у хворих залежно від варіанта захворювання, статі та віку пацієнтів, віку дебюту (до 3 років; 3–5; 6–10; 11–14; 15–18 років), тривалості захворювання (до 12; від 13 до 24; 25–36; більше ніж 37 місяців), активності хвороби згідно зі шкалою JADAS-27 та SLEDAI (неактивна; низька; середня; висока активність).

Наявність коморбідних станів визначалась з боку серцево-судинної системи (ССС), нирок, легень, кісткової тканини.

Дослідження функціонального стану ССС включало визначення частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, показників електрокардіографії. Морфологічні параметри серця вивчались шляхом ультразвукового доплерівського дослідження серця (ЕхоКГ, доплер-ЕхоКГ) з використанням нормативних даних дітей Харківського регіону (Рак Л.І. (Харків, 2012)). Дослідження функції нирок проводилось на підставі лабораторних показників (загальний аналіз сечі, аналіз сечі за С.С. Зимницьким, біохімічні показники — рівень креатиніну сироватки крові) та визначення швидкості клубочкової фільтрації. Стан легень оцінювався на підставі клінічного обстеження, рентгенологічного дослідження та проведення спірографії. Вивчення стану кісткової тканини проводилось методом двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії на кістковому денситометрі Explorer QD W (Hologic) у лабораторії морфології сполучної тканини ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М.І. Ситенка НАМН України».

Визначались також показники ліпідного спектра крові (рівень загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності, ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, коефіцієнта атерогенності) та компонентів системи згортання крові (рівень фібриногену, міжнародного нормалізаційного відношення, протромбінового індексу, тромбінового часу, D-димера).

Статистична обробка матеріалу проведена з використанням пакета прикладних програм (MS Excel, SPSS). Для визначення вірогідності відмінностей показників використовувались параметричні (t-критерій Стюдента (p), кутового перетворення Фішера) й непараметричні критерії (Вілкоксона, Манна — Уїтні). Критичний рівень значимості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався рівним 0,05.

Результати та обговорення

Аналіз проблем коморбідності у пацієнтів з ревматичними захворюваннями та результати майже десятирічного власного досвіду вивчення цієї проблеми у дітей дозволили дійти декількох висновків і визначити основні напрямки реалізації заходів щодо запобігання формуванню та прогресуванню коморбідних станів у цієї категорії хворих.

Як відомо, ураження серцево-судинної системи у дорослих із РЗ — це перш за все розвиток хронічної серцевої недостатності та атеросклеротичних уражень коронарних судин із розвитком інфаркту міокарда, хронічної ішемічної хвороби серця або ішемічних проявів з боку периферичних судин [4, 5]. У зв'язку з цим розроблено рекомендації з профілактики кардіоваскулярного ризику у хворих із ревматоїдним артритом [18].

Ураження коронарних судин та інші прояви атеросклерозу при РЗ у дітей виявляються нечасто і, як правило, супроводжуються безсимптомним перебігом, але проблема розвитку раннього атеросклерозу та метаболічних атеросклеротичних порушень існує, вона актуальна також для дітей і підлітків.

Так, нами встановлено, що у дітей із ЮІА в 20,0 % випадків реєструються атерогенні порушення в ліпідному спектрі крові. Найвищі показники коефіцієнта атерогенності встановлено у дітей із поліартрикулярним і увеїт-асоційованим варіантами ЮІА та наявністю серопозитивності (за АНА та РФ) [16, 17].

У дітей із системним червоним вовчаком значно частіше формуються атерогенні дисліпопротеїнемії вже на перших етапах захворювання (в 51,0 %), що прогресують при збереженні активності процесу [16, 17, 25]. Використання пульс-терапії для усунення активності процесу є ефективним елементом терапії щодо запобігання формуванню і прогресуванню дисліпопротеїнемії у дітей із СЧВ.

Крім того, у дітей із РЗ (СЧВ та ЮІА) поступово, при збільшенні тривалості процесу, знижуються показники ударного та хвилинного об'ємів крові, збільшуються розміри лівого передсердя ($2,27 \pm 0,09$ см та $2,02 \pm 0,09$ см; $p \leq 0,05$) та кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка ($3,86 \pm 0,14$ см та $3,74 \pm 0,13$ см;

$p \leq 0,05$), що свідчить про морфофункціональну перебудову серця та формування дисфункції міокарда, як систолічної, так і діастолічної, що значно впливає на їх адаптивні можливості [18].

Частота уражень нервової системи при РЗ коливається від 40 до 70 % і навіть більше, якщо урахувати психічні синдроми та головний біль [5, 14, 19, 24].

Неврологічні синдроми включено в класифікаційні критерії окремих нозологічних форм РЗ (васкулітів, СЧВ та інших) у дітей, і такі поєднання клінічних проявів потребують їх диференціальної діагностики і призначення адекватного лікування одночасно ревматологом і неврологом [21].

У хворих із РЗ часто виявляються тривожні і депресивні стани, які об'єднані в єдиний тривожно-депресивний спектр розладів (РТДС). РТДС у пацієнтів із хронічними соматичними захворюваннями реєструється в 4–5 разів частіше, ніж у загальній популяції, а серед хворих із ревматичними захворюваннями — в 7–15 разів частіше [19, 24].

Відповідно до сучасних уявлень депресія у пацієнтів із РЗ більше не розглядається лише як їх наслідок, а є самостійним розладом, що розвивається паралельно із РЗ і має подібні з ним провокуючі фактори і патогенетичні механізми, тобто є коморбідним станом [19, 57].

При ревматичних захворюваннях досить часто відбувається формування коморбідних уражень нирок. Їх частота коливається у межах від 57 до 84,7 % при ревматоїдному артриті (РА), а у хворих на СЧВ досягає 98–100 %. До того ж у частини з них відбувається розвиток хронічної хвороби нирок зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²), тобто хронічної ниркової недостатності [42].

У розвитку хронічного захворювання нирок значну роль відіграє тривале збереження активності процесу, а також нефротоксичність лікарських препаратів (НПЗП, цитостатики тощо) [36, 42].

Результати наших досліджень підтверджують формування майже у третини дітей із РЗ з тривалістю захворювання більше ніж 3 роки та при збереженні активності процесу ознак ураження нирок із порушенням функції як клубочкового, так і канальцевого апарату, що свідчить про формування у них вже необоротних пошкоджень та хронічного захворювання нирок [36, 37].

Найчастіше серед коморбідних станів у хворих на РА дорослих у перші 5 років захворювання формуються ураження легень із залученням усіх анатомічних їх відділів. Серед уражень легень, які описані у хворих на РА, найбільш часто зустрічаються інтерстиціальна хвороба легень або хронічний інтерстиціальний пневмоніт (54 %), легеневий васкуліт (35 %), плеврит (11 %), пневмонія (6 %), ревматоїдні вузлики [38, 41, 49].

У дітей можуть бути уражені практично усі структурні складові органів дихання — від порожнини носа до структур легень. Серед них: первинні, які формуються внаслідок імунопатологічних механізмів, та вторинні, які виникають у результаті токсичної дії препаратів або внаслідок активації інфекційних процесів. Їх

частота коливається від 10 до 80 % залежно від нозологічної форми [13, 40].

Початкові клінічні ознаки уражень органів дихання у дітей у більшості випадків мало виражені і однотипні: поступово у дітей з'являється задишка і часто сухий кашель, спочатку після фізичного навантаження. У деяких дітей виникають осиплість голосу і закладеність носового дихання [39].

Наші дослідження функції зовнішнього дихання у дітей із РЗ методом спірометрії показали, що у чверті пацієнтів (24,8 %) відбувається її зниження, у всіх випадках — за рестриктивним типом, незалежно від статі. Частота виявлених порушень є значно вищою у хворих на СЧВ, ніж на ЮІА ($37,5 \pm 8,2$ % проти $20,80 \pm 2,72$ %; $p < 0,001$), особливо в осіб жіночої статі. Разом із тим у пацієнтів із СЧВ вираженість порушень функції легень відповідала першому ступеню дихальних розладів, а у дітей із ЮІА, незважаючи на меншу їх частоту, другому та третьому ступеням, а ще їх частота корелювала з активністю та тривалістю запального процесу [14].

Отже, коморбідні ураження органів дихання у дітей із РЗ, як і у дорослих, виникають досить часто, але внаслідок їх неспецифічності і тривалого субклінічного перебігу залишаються недиагностованими.

Коморбідна патологія системи травлення у дітей із ревматичними захворюваннями — це патологія, яка суттєво погіршує їх перебіг. У дорослих найчастіше основною зв'язуючою ланкою між РЗ і гастроентерологічним процесом є протиревматична терапія, яка може викликати дуже серйозні несприятливі реакції з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та гепатобіліарної системи [54, 58].

У дітей із РЗ коморбідна патологія ШКТ також формується як унаслідок автозапальних процесів [54], так і під впливом різних груп антиревматичних засобів (метотрексат, нестероїдні протизапальні препарати) [51].

Разом із тим повномасштабних рандомізованих досліджень з вивчення частоти формування коморбідної патології ШКТ у дітей та факторів, що сприяють їх поглибленню та прогресуванню, практично не проводилось. Виявлено лише окремі роботи з вивчення впливу протиревматичних препаратів (ГК, МТХ) у дітей з РЗ [53].

Крім того, на сьогодні є численні відомості щодо розвитку медикаментозного стеатозу та фіброзу печінки, в основному у дорослих хворих на РА, а в дітей з ЮІА їх формування пов'язують із використанням МТХ [54].

Для оцінки фіброзу золотим стандартом вважається гістологічний метод, який неможливо використовувати як рутинний. Останніми роками для діагностики стану печінки у дорослих активно використовується еластографія, однак критерії використання і нормативні показники для дітей досі вивчаються та корегуються. Тому виникло питання щодо вивчення ранніх ознак формування стеатозу та фіброзу печінки у дітей з ЮІА.

Вперше проаналізовано значення розрахункових індексів фіброзоутворення у пацієнтів з ЮІА (APRI,

AAR та FIB-4) та вмісту молекулярних регуляторів активації клітин (фактор росту фібробластів, фактор росту ендотелію судин, фактор росту гепатоцитів та адипонектин). Отримані результати чітко доводять, що вже в дитячому віці, за умов системного запального процесу, на тлі ЮІА стартує розвиток фіброзу. Одночасно відбувається зниження репараційного потенціалу гепатоцитів, що погіршує морфофункціональний стан печінки. Дози метотрексату, які ми використовуємо, не являються причиною формування стеатозу та фіброзу печінки у дітей із ЮІА [52, 55, 56].

Хронічне системне запалення при РЗ призводить до ураження не тільки сполучної тканини, усіх її типів і локалізацій, але й центральної нервової (з вегетативним відділом) та ендокринної систем, з порушенням їх взаємодії, що може створювати додаткові проблеми і ускладнювати їх перебіг [11, 14, 28].

Клініцистам відомі часті прояви патології ендокринних залоз у хворих на РЗ у вигляді зоба, гіпотиреозу, цукрового діабету, хронічної недостатності надниркових залоз тощо.

Значну частоту поєднання ревматичних і ендокринних захворювань деякою мірою можна пояснити генетичною їх схильністю: ревматоїдний артрит асоціюється з антигенами гістосумісності HLA DR4 і HLA DR1, системний червоний вовчак — з HLA DR2, DR3, Dqw1, Dqw, водночас автоімунний тиреоїдит — із антигенами гістосумісності HLA DR3, HLA DR4, HLA DR5 [28].

Ураження щитоподібної залози (ЩЗ) при РЗ — явище досить часте. Саме тому необхідно визначати рівень ТТГ у пацієнтів із РЗ без раніше встановленого ураження ЩЗ не рідше ніж 1 раз на рік і визначати рівень антитіл до тиреопероксидази або Т4 при вперше встановленому автоімунному захворюванні, особливо у дітей, для своєчасної корекції порушень функції ЩЗ [61].

Прозапальні цитокіни, що беруть участь у патогенезі РЗ, здатні гальмувати продукцію інсуліну і викликати інсулінорезистентність периферичних тканин. Тому при РЗ значно збільшується ризик розвитку порушень вуглеводного обміну: цукрового діабету (ЦД), гіперглікемії натщесерце, порушень толерантності до глюкози тощо. Крім того, хворі із поєднанням РЗ та ЦД належать до категорії пацієнтів із несприятливим прогнозом щодо макро- і мікросудинних ускладнень і катастроф [10]. Крім того, незважаючи на значні досягнення в галузі фармакотерапії запальних захворювань, глюкокортикоїди (ГК) залишаються найбільш потужними засобами серед існуючих протизапальних препаратів при лікуванні великої групи тяжких інвалідизуючих та потенційно небезпечних РЗ, хоча і справляють значний вплив на вуглеводний обмін [11, 28]. Результати декількох досліджень показали, що факторами розвитку індукованого стероїдами цукрового діабету при ревматичних захворюваннях є тривалість введення ГК і їх дози [34, 53].

Ще одна досить значна ендокринологічна проблема виникає у дітей із РЗ у зв'язку з високою активністю та тривалим використанням ГК — це затримка зросту,

що призводить до значної психологічної дезадаптації і соціальної ізоляції або депривації [60]. Переважний вплив ГК на лінійний ріст дітей відомий давно, але механізми його до кінця не вивчені. Вважається, що ГК можуть справляти негативний вплив на усі ланки зрестрегулюючої системи: гормон росту, інсуліноподібний ростовий фактор 1 і периферичні тканини. Лікування і профілактика порушень росту у дітей внаслідок довготривалої стероїдної терапії й до цього часу залишається невирішеною проблемою. Єдиною можливістю відновлення темпів росту є зниження дози та, по можливості, відміна ГК. Разом із тим у зв'язку з високим ризиком загострення процесу це можливо лише в окремих хворих. Тому коморбідна ендокринна патологія у дітей із РЗ є проблемою, яку необхідно постійно і регулярно моніторувати. Залучення ендокринних органів у загальний комплекс уражень, за наявності навіть субклінічного запалення, створює додаткові умови формування коморбідних станів і можливих їх ускладнень [11, 14, 61].

Ураження очей — коморбідний стан, що виникає найбільш часто у дітей із РЗ (кон'юнктивіт, епісклерит, склерит, кератит, увеїт), але особливе місце в структурі РЗ з коморбідним ураженням очей належить ЮІА, тому що визначає його тяжкість, прогноз, впливає на якість життя дітей, їх розвиток і соціальний статус. Існує необхідність скринінгового обстеження хворих для встановлення ревматоїдного увеїту, яка обумовлена ще й тим, що захворювання може прогресувати до необоротних станів: при олігоартикулярному варіанті увеїт ускладнюється дегенерацією рогівки практично в 100 % випадків, катарактою — у 78 % хворих [59]. Тому Британська асоціація дитячих і дорослих ревматологів рекомендує проведення першого офтальмологічного огляду у дітей протягом 6 тижнів з моменту встановлення діагнозу ювенільного ідіопатичного артриту і протягом 1 тижня за наявності увеїту. Наступні 3 огляди проводяться 1 раз на 2 місяці, а щоквартальне обстеження залежить від клінічного варіанта артриту і віку дебюту захворювання. При завершених імуносупресивної терапії пацієнт проходить скринінгове обстеження кожні 8 тижнів протягом 6 місяців [59].

Одним з класичних коморбідних станів при ревматичних захворюваннях є втрата кісткової тканини (остеопороз, ОП) і підвищення ризику переломів, навіть при незначних навантаженнях і травмах.

Остеопороз у дітей з РЗ пов'язують з багатьма факторами: хронічним запаленням, підвищеною продукцією цитокінів, гіпогонадізмом, іммобілізацією, тривалим застосуванням глюкокортикоїдів. Зміни опорно-рухового апарату часто зберігаються навіть після ремісії основного захворювання, таким чином створюючи важливі вторинні наслідки в подальшому спостереженні за цими пацієнтами. Стандартизований діагностичний підхід до обстеження і моніторингу стану опорно-рухового апарату, у тому числі із профілактикою та терапією ОП, є обов'язковим для всіх дітей з РЗ, особливо при відсутності швидкої ремісії захворювання та за необхідності хронічного лікування ГК.

Ключовим елементом у профілактиці та лікуванні вторинного остеопорозу у дітей із РЗ є контроль активності основного процесу [60].

Проведені дослідження показали, що у дітей із ЮІА вже на перших етапах розвитку захворювання відбувається зниження показників якості життя (ЯЖ): фізичної активності, емоційної складової, соціальних стосунків, що передбачає формування у частини з них емоційних депресивних розладів.

Варіант перебігу захворювання (полі-, оліго-, увеїт-асоційований) визначає характер і терміни розвитку порушень ЯЖ. Для дітей із поліартритом перший рік захворювання є найбільш уразливим, а в дітей із увеїт-асоційованим артритом збільшення тривалості захворювання збільшує показники порушень ЯЖ [57, 59].

Висновки

Глибокий аналіз світових тенденцій та результатів власних досліджень підтверджують актуальність і складність вирішення проблем коморбідності у дітей із РЗ.

Крім значного впливу на загальний стан дитини, ревматичні захворювання справляють також особливу дію на основні показники якості життя: фізичну та емоційну активність, успішність у навчальних закладах та в соціальній сфері (школа, коледж, дитячі садочки).

На підставі наведених матеріалів існує можливість розробки програм запобігання формуванню та прогресуванню необоротних пошкоджень систем і органів, що виникають за наявності коморбідних станів у дітей із РЗ, та їх ефективної соціалізації.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» на тему «Розробити комплекс заходів попередження формування незворотних пошкоджень органів і систем та оптимальної соціалізації дітей із ревматичними захворюваннями», № ДР 0119U100061.

Список літератури

1. Schellevis F.G., Velden J., Lisdonk E., Eijk J., Weel C. Comorbidity of chronic diseases in general practice. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1993. 46(5). 469-473. doi: 10.1016/0895-4356(93)90024-u.
2. Simoes D., Araujo F., Severo M., et al. Patterns and consequences of multimorbidity in the general population: there is no chronic disease management without rheumatic disease management. *Arthritis Care & Research*. 2017. 69(1). 12-20. doi.org/10.1002/acr.22996.
3. Canning J., Siebert S., Jani B.D., Mair F.S., Nicholl B.I. Examining the relationship between rheumatoid arthritis, multimorbidity and adverse health-related outcomes: a systematic review protocol. *Journal of Comorbidity*. 2020. 10. doi.org/10.1177/2235042X20906657.
4. Dey M., Busby A., Elwell H., et al. The use and context of the term "multimorbidity" in rheumatoid arthritis: a systematic literature review.

- Rheumatology (Oxford)*. 2021. 60(7). 3058-3071. doi: 10.1093/rheumatology/keab214.
5. Kariniemi S., Rantalaiho V., Virta L.J., Puolakka K., Sokka-Isler T., Elfving P. Multimorbidity among incident Finnish systemic lupus erythematosus patients during 2000-2017. *Lupus*. 2021. 30(1). 165-171. doi.org/10.1177/0961203320967102.
 6. Medhat B.M., Behiry M.E., Sobhy N., et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: characteristics and outcome in comparison to juvenile- and adult-onset patients — a multicenter retrospective cohort. *Clinical Rheumatology*. 2020. 39(2). 435-442. doi: 10.1007/s10067-019-04776-y.
 7. Falasinnu T., Nguyen T., Jiang T.E., et al. The problem of pain in rheumatology: clinical profiles associated with concomitant diagnoses with chronic overlapping pain conditions. *ACR Open Rheumatology*. 2022. 4(10). 890-896. doi: 10.1002/acr2.11488.
 8. Gergianaki I., Tsiligianni I. Chronic obstructive pulmonary disease and rheumatic diseases: A systematic review on a neglected comorbidity. *Journal of Comorbidity*. 2019. 9. 1-10. doi: 10.1177/2235042X18820209.
 9. Fragoso E., Andre S., Boleo-Tome J.P., Areias V., Munha J., Cardoso J. Understanding COPD: a vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach. *Revista Portuguesa Pneumologia*. 2016. 22(2). 101-111. doi.org/10.1016/j.rppnen.2015.12.001.
 10. Han G.M., Han X.F. Comorbid conditions are associated with emergency department visits, hospitalizations, and medical charges of patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Rheumatology: practical reports on rheumatic and musculoskeletal diseases*. 2017. 23(1). 19-25. doi: 10.1097/RHU.0000000000000437.
 11. Curtis J.R., Jeffrey D.G., Leslie R., Harrold L.R., Kremer J.M., Palmer J.L. Influence of obesity, age, and comorbidities on the multi-biomarker disease activity test in rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2018. 47(4). 472-477. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.07.010.
 12. Pieringer H., Hintenberger R., Pohanka E., et al. RABBIT risk score and ICU admission due to infection in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2017. 36. 2439-2445. doi.org/10.1007/s10067-017-3825-0.
 13. McGuire K., Avina-Zubieta J.A., Esdaile J.M., et al. Risk of incident chronic obstructive pulmonary disease in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care and Research*. 2019. 71(5). 602-610. doi: 10.1002/acr.23410.
 14. Daien C.I., Tubery A., Beurai-Weber M., et al. Relevance and feasibility of a systematic screening of multimorbidities in patients with chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2019. 86(1). 49-54. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.03.016.
 15. Коваленко В.М., Борткевич О.П. Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики та лікування. *Український ревматологічний журнал*. 2019. 3(77). 33-44. <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/12426/коморбідність-визначення-можливі-напрямки-діагностики-та-лікування>. (українською мовою).
 16. Богмат Л.Ф., Ніконова В.В., Шевченко Н.С., Бессонова І.М. Дисліпідемія як коморбідний стан у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. *Здоров'я дитини*. 2020. 5. 279-286. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211436. (українською мовою).
 17. Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С., Бессонова І.М., Ніконова В.В. Особливості порушень ліпідного спектру крові та компонентів системи згортання у дітей із коморбідними станами при системному червоному вовчаку. *Український медичний часопис*. 2018. 2(124). 27-30. doi: 10.32471/umj.1680-3051.124.125286. (українською мовою).
 18. Шевченко Н.С., Богмат Л.Ф., Головка Т.А., Дем'яненко М.В. Адапционные возможности сердечно-сосудистой системы у детей с ревматическими заболеваниями и коморбидными состояниями. *Патологія*. 2019. 16(1). 99-105. doi: 10.14739/2310-1237.2019.1.166395. (російською мовою).
 19. Khajezadeh M.A., Zamani G., Moazzami B., Nagahi Z., Mousavi-Torshizi M. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Neurology Research International*. 2018. doi: 10.1155/2018/2548142.
 20. Gladman D.D., Goldsmith C.H., Urowitz M.B., et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus international comparison. *Journal of Rheumatology*. 2000. 27(2). 373-376.
 21. Aringer M., Costenbader K., Daikh D., et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019. 78(9). 1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.
 22. Ines L., Rodrigues M., Jesus D., Fonseca F.P., Silva J.A.P. Risk of damage and mortality in SLE patients fulfilling the ACR or only the SLICC classification criteria. A 10-year, inception cohort study. *Lupus*. 2018. 27(4). 556-563. doi: 10.1177/0961203317731534.
 23. Legge I., Kirkland S., Rockwood K., et al. Prediction of Damage Accrual in Systemic Lupus Erythematosus Using the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Frailty Index. *Arthritis and Rheumatology*. 2020. 72(4). 658-666. doi: 10.1002/art.41144.
 24. Piga M., Arnaud L. The Main Challenges in Systemic Lupus Erythematosus: Where Do We Stand? *Journal of Clinical Medicine*. 2021. 10(2). 243. doi: 10.3390/jcm10020243.
 25. Tselios K., Gladman D.D., Su J., Ac O., Urowitz M.B. Evolution of risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a long-term prospective study. *The Journal of Rheumatology*. 2017. 44(12). 1841-1849. doi: 10.3899/jrheum.161121.
 26. Baragetti A., Ramirez G.A., Magnoni M., Garlaschelli K., Grigore L., et al. Disease trends over time and CD4+CCR5+ T-cells expansion predict carotid atherosclerosis development in patients with systemic lupus erythematosus. *Nutr. Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2018. 28(1). 53-63. doi: 10.1016/j.numecd.2017.09.001.
 27. Boulous D., Koelmeyer R.L., Morand E.F., Hoi A.Y. Cardiovascular risk profiles in a lupus cohort: what do different calculators tell us? *Lupus Science and Medicine*. 2017. 4(1). doi: 10.1136/lupus-2017-000212.
 28. Sanchez-Perez H., Tejera-Segura B., Vera-Gonzalez A., et al. Insulin resistance in systemic lupus erythematosus patients: contributing factors and relationship with subclinical atherosclerosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2017. 35(6). 885-892.
 29. Gustafsson J.T., Lindberg M.H., Gunnarsson I., et al. Excess atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, a matter of renal involvement: case control study of 281 SLE patients and 281 individually matched population controls. *PloS One*. 2017. 12. e0174572. doi: 10.1371/journal.pone.0174572.
 30. Leonard D., Svenungsson E., Dahlqvist J., et al. Novel gene variants associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2018. 77(7). 1063-1069. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212614.
 31. Tyden H., Lood C., Gullstrand B., et al. Endothelial dysfunction is associated with activation of the type I interferon system and platelets in patients with systemic lupus erythematosus. *RMD Open*. 2017. 3(2). e000508. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000508.
 32. Buie J.J., Renaud L.L., Muise-Helmericks R., Oates J.C. IFN-alpha negatively regulates the expression of endothelial nitric oxide syn-

- thase and nitric oxide production: implications for systemic lupus erythematosus. *Journals Immunology*. 2017. 199(6). 1979-1988. doi: 10.4049/jimmunol.1600108.
33. Ghazarian M., Revelo X.S., Nohr M.K., et al. Type I interferon responses drive intrahepatic T cells to promote metabolic syndrome. *Science Immunology*. 2017. 2(10). eaai7616. doi: 10.1126/sciimmunol.aai7616.
34. Ruiz-Arruzo I., Lozano J., Cabezas-Rodriguez I., et al. Restrictive use of oral glucocorticoids in systemic lupus erythematosus and prevention of damage without worsening long-term disease control: an observational study. *Arthritis Care and Research (Hoboken)*. 2018. 70(4). 582-591. doi: 10.1002/acr.23322.
35. Furumoto Y., Smith C.K., Blanco L., et al. Tofacitinib ameliorates murine lupus and its associated vascular dysfunction. *Arthritis and Rheumatology*. 2017. 69. 148-160. doi: 10.1002/art.39818.
36. Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С., Ніконова В.В., Головка Т.О., Бессонова І.М., Фадєєва А.О. Динаміка порушень функції нирок у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом з урахуванням терапії. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2022. 44. 35-43. doi: 10.26565/2313-6693-2021-44-02. (українською мовою).
37. Богмат Л.Ф., Ніконова В.В., Шевченко Н.С., Бессонова І.М. Особливості порушень функціонування нирок у дітей із системним червоним вовчаком та ювенільним ідіопатичним артритом. *Здоров'я дитини*. 2017. 12(6). 663-669. doi: 10.22141/2224-0551.12.6.2017.112834. (українською мовою).
38. Білявська Ю.В. Ревматоїдний артрит і ураження органів дихання: погляд на вирішальним значенням. *Український ревматологічний журнал*. 2019. 2(76). 22-31. (російською мовою).
39. Alunno A., Gerli R., Giacomelli R., Carubbi F. Clinical, Epidemiological, and Histopathological Features of Respiratory Involvement in Rheumatoid Arthritis. 2017. *Biomed. Research International*. 2017. 7915340. doi: 10.1155/2017/7915340.
40. Bluett J., Jani M., Symmons D.P.M. Practical management of respiratory comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology and Therapy*. 2017. 4. 309-332. doi: 10.1007/s40744-017-0071-5.
41. Brito Y., Glassberg M.K., Ascherman D.P. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Current Concepts. *Current Rheumatology Reports*. 2017. 19(12). 79. doi: 10.1007/s11926-017-0701-5.
42. Mucke J., Schneider M. Lupus nephritis. *Zeitschrift Rheumatologie*. 2023. 82. 40-52. doi: 10.1007/s00393-022-01250-0.
43. Vadillo C., Nieto M.A., Romero-Bueno F., et al. Efficacy of rituximab in slowing down progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: data from the NEREA Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2020. 59(8). 2099-2108. doi: 10.1093/rheumatology/kez673.
44. England B.R., Hershberger D. Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Current Opinion in Rheumatology*. 2020. 32(3). 255-263. doi: 10.1097/BOR.0000000000000703.
45. Dai Y., Wang W., Yu Y., Hu S. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management. *Clinical Rheumatology*. 2021. 40. 1211-1220. doi: 10.1007/s10067-020-05320-z.
46. Kurata I., Tsuboi H., Terasaki M., et al. Effect of Biological Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs on Airway and Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Internal medicine*. 2019. 58(12). 1703-1712. doi: 10.2169/internalmedicine.2226-18.
47. Denis A., Henket M., Ernst M., et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A retrospective study. *Frontiers in Medicine*. 2022. 9. 1024298. doi: 10.3389/fmed.2022.1024298.
48. Tekaya A.B., Mokaddem S., Athimini S., Kamoun H., Mahmoud I., Abdelmoula L. Risk factors for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective study. *Multidiscip. Respir. Med*. 2022. 17. 877. doi: 10.4081/mrm.2022.877.
49. Duarte A.C., Porter J.C., Leandro M.J. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology*. 2019. 58(11). 2031-2038. doi: 10.1093/rheumatology/kez177.
50. Conway R., Carey J.J. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis. *Panminerva Med*. 2017. 59(1). 33-46. doi: 10.23736/S0031-0808.16.03260-2.
51. Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С., Бессонова І.М., Ніконова В.В., Ахназарянц Е.Л. Біохімічні маркери функціональних порушень печінки хворих на системний червоний вовчак. *Здоров'я дитини*. 2017. 4. 429-434. doi: 10.22141/2224-0551.12.4.2017.107621. (українською мовою).
52. Zylberberg H.M., Lebwoh B., Green P.H.R. Celiac Disease — Musculoskeletal Manifestations and Mechanisms in Children to Adults. *Current Osteoporosis Reports*. 2018. 16. 754-762. doi: 10.1007/s11914-018-0488-y.
53. Aljebab F., Choonara I., Conroy S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children. *PLoS One*. 2017. 12(1). e0170259.
54. Panko N., Tsiura O., Shevchenko N., Zimnytska T. Liver lesion in children with juvenile idiopathic arthritis with different duration of methotrexate treatment. *Georgian Medical News*. 2020. 7-8(304-305). 95-99.
55. Pavlova O. Fibroblast growth factor and hepatocyte growth factor in adolescents with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate. *Scientific Journal ScienceRise: Medical Science*. 2020. 5(38). 53-57. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2020.213126>.
56. Parkhomenko L., Strashok L., Pavlov S., Pavlova O. Fibrosis indexes in adolescents with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate. *Pediatrics and Medycyna Rodzinna*. 2021. 17(1). 52-56. doi: 10.15557/PiMR.2021.0008.
57. Bohmat L., Fadiieva A., Shevchenko N.S. The children's emotional state and quality of life depends on subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology-Proceedings of the 28th European Paediatric Rheumatology Congress (PREs 2022)*. 2022. 20(2). 223.
58. Caporali R., Bobbio-Pallavicini F., Atzeni F., et al. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care and Research*. 2010. 62(6). 749-754. doi: 10.1002/acr.20130.
59. Богмат Л.Ф., Фадєєва А.О., Шевченко Н.С. Проблеми якості життя дітей з ювенільним ідіопатичним артритом та асоційованим із ним увєітом (огляд літератури та власні дослідження). *Здоров'я дитини*. 2021. 16(4). 270-277. doi: 10.22141/2224-0551.16.4.2021.236904. (українською мовою).
60. Шевченко Н.С., Богмат Л.Ф., Хаджинова Ю.В. Стан кісткової тканини у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2021. 1(113). 45-52. doi: 10.15574/SP.2021.113.45. (українською мовою).
61. Klionsky Y., Antonelli M. Thyroid Disease in Lupus: An Updated Review. *ACR Open Rheumatology*. 2020. 2(2). 74-78. doi: 10.1002/acr2.11105.

Отримано/Received 22.04.2023

Рецензовано/Revised 09.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 14.05.2023

Information about authors

Bogmat L.F., MD, Professor, Chief Researcher of the Department of rheumatology and comorbid conditions, State Institution "Institute for the Health of Children and Adolescents of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: bogmatLF@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5144-3686>

Shevchenko N.S., MD, head of pediatric department, V.N. Karazin Kharkiv National University; leading research worker of Cardiology department State Institution "Institute for the Health of Children and Adolescents of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>

Holovko T.O., PhD, head of the scientific Department of rheumatology and comorbid conditions, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine"; associate professor, department of pediatric, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: golovko@karazin.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3815-7874>

Nikonova V.V., PhD, senior researcher, Department of rheumatology and comorbid conditions, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: viktoriavvn@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8269-6176>

Bessonova I.M., PhD, Pediatrician, Department of cardiorheumatology, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: irina_bessonova@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-8473-8365>

Akhnazarians E.L., PhD, senior researcher, Department of rheumatology and comorbid conditions, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: ahnazarijanc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4451-396X>

Fadieieva A.O., PhD-student of the department of rheumatology and comorbid conditions, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: md.stasy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1652-2183>

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

Information about funding. The work was carried out as part of the research project of the SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine" on the topic "Developing a set of measures to prevent the formation of irreversible damage to organs and systems and optimal socialization of children with rheumatic diseases", state registration number 0119U100061.

L.F. Bogmat¹, N.S. Shevchenko^{1,2}, T.O. Holovko^{1,2}, V.V. Nikonova¹, I.M. Bessonova¹, E.L. Akhnazarians¹, A.O. Fadieieva¹

¹SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

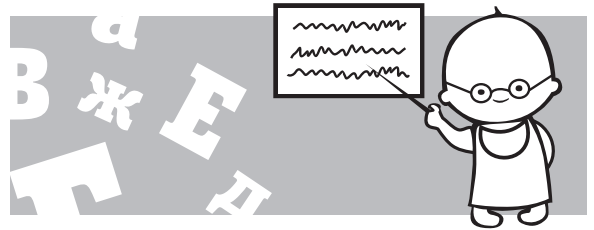
²V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Comorbidity in children with rheumatic diseases: literature review and 10-year experience of own research

Abstract. Background. A decrease in the age of onset of rheumatic diseases in children, an increase in the total duration of the disease, the development of persistent functional and organic disorders of organs and systems determine the need to study comorbid conditions already in childhood in order to optimize their diagnosis and comprehensive therapy. The purpose was to study the frequency and main patterns for the formation and further progression of comorbidities in children with rheumatic diseases (juvenile idiopathic arthritis (JIA) and systemic lupus erythematosus (SLE)). **Materials and methods.** An analytical review of the literature on the prevalence and diagnosis of comorbid lesions in adult patients with rheumatic diseases and in children was carried out; 250 children aged 3–18 years with JIA and 67 children with SLE with a juvenile onset were dynamically monitored for the presence of

comorbid conditions of the cardiovascular system, kidneys, lungs, eyes, bone tissue, blood lipid disorders. **Results.** The frequency and nature of comorbidity in children with JIA and SLE have been determined. Preservation of the process activity is the main factor in the progression of comorbid pathology and the formation of irreversible damage to organs and systems with the development of their failure and violations of the quality of life of patients. **Conclusions.** Based on the presented materials, it is possible to develop programs to prevent the formation and progression of irreversible damage to systems and organs that occur under comorbid conditions in children with rheumatic diseases and to effectively socialize these children.

Keywords: comorbidity; children; rheumatic diseases; juvenile idiopathic arthritis; systemic lupus erythematosus



Етичні стандарти в педіатрії: хто такий «хороший педіатр»?

Резюме. У статті обговорюються питання щодо сучасних етичних стандартів у педіатрії, розкривається суть поняття «хороший педіатр». Авторами розглядаються ключові компоненти практичної професійної діяльності педіатра, як-от чесність і цілісність, надійність і відповідальність, повага до інших, співчуття і чуйність, самовдосконалення, самосвідомість та знання професійних меж надання медичної допомоги, зв'язки і співробітництво, альтруїзм і захист інтересів пацієнта та членів його родини. Надана інформація щодо основних етичних принципів, обов'язків і компетенцій практичної професійної діяльності педіатра в американській системі охорони здоров'я та етичних засад діяльності лікаря в Україні. Описані стандарти поведінки педіатра, за якими він може бути оцінений як студентами-медиками, резидентами та колегами, так і батьками, що необхідно для надання якісної медичної допомоги дітям і підліткам. Розглянуті причини формування конфліктних ситуацій у практиці педіатра та підходи до їх ефективного вирішення, а також роль конфіденційності і колегіальності.

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

*Щоб бути хорошим лікарем,
треба передусім бути доброю людиною,
мати серце, сповнене справжньої
чуйності і душевної щирості...
До страждань чужої дитини ставитись,
як до страждань власної...
Професор В.М. Сідельников*

Вступ

У всі часи в медицині існували етичні стандарти, дотримання яких вважалося ключовою ознакою професіоналізму та важливим критерієм оцінки практичної діяльності лікаря, зокрема педіатра [12]. Однак останнім часом формування якісних та ефективних стосунків педіатр — дитина/родина опинилося під загрозою у зв'язку із поширенням у системі охорони здоров'я багатьох країн, зокрема США, бізнес-моделей педіатричної допомоги і приватної страхової медицини, що

може частково впливати на доступність медичної допомоги для дітей [8, 11].

Традиційно саме дитячі лікарі завжди сприймаються громадськістю як захисники здоров'я дітей, оскільки вони зазвичай використовують свій вплив, знання і потенціал не тільки в галузі охорони здоров'я, але й у інших сферах суспільного життя задля збереження здоров'я майбутніх поколінь [1].

Мета дослідження: аналіз етичних стандартів роботи дитячих лікарів у США, зокрема концепції «хорошого педіатра», у контексті реалізації їх у системі медичної допомоги дітям України.

Матеріали та методи

Проведена оцінка нормативної бази та етичних засад діяльності дитячих лікарів у США та Україні. Застосовані методи системного підходу та узагальнення.

Результати та обговорення

За даними медичної статистики, нині у США працює 33 430 дитячих лікарів, які обслуговують понад 74 млн дітей, або 1,0 на 10 000 населення. Їх кількість з 2003 по 2019 р. збільшилась на 76,8 % для поліпшення доступності медичної допомоги дітям і підліткам, зокрема, у вузьких спеціалістів [21].

Для порівняння, в Україні станом на початок 2022 року працювало 7780 педіатрів, або 1,9 на 10 000 населення. Але їх кількість, на жаль, поступово зменшується через брак підготовки та зниження престижності професії дитячого лікаря [23]. Необхідно також додати, що в Україні, як і в США, медичне обслуговування дитячого населення здійснюють також сімейні лікарі.

Українські дитячі лікарі повністю підтримують позицію Американської академії педіатрії щодо того, що медична допомога немовлятам, дітям та підліткам повинна надаватися тільки добре підготовленими педіатрами, які не тільки її надають, але й керують практично всіма її аспектами [6, 14].

Дитячі лікарі є однією з найчисельніших когорт медичного загалу і мають надзвичайну відповідальність перед суспільством за здоров'я майбутніх поколінь. Ось чому в усіх високорозвинених країнах світу розроблені стандарти професійної діяльності лікаря будь-якої спеціальності, зокрема педіатра [3, 15]. Так, наприклад, у посібнику з етики American College of Physicians сформульовані основні критерії професійної діяльності педіатра з точки зору ідеалів, яких він повинен прагнути. Крім того, також окреслені етичні аспекти ставлення дитячого лікаря до професії, стандарти професійної поведінки, за якими можна оцінити як ефективність його практичної діяльності, так і стосунки з пацієнтами, батьками та колегами [20]. При цьому зазначено, що теоретичні рекомендації не є заміною практичного досвіду лікаря, а є нагадуванням про його обов'язки та зобов'язання [5].

На відміну від України Американська рада з педіатрії розпочала обговорення питання щодо основних складових та критеріїв професійної діяльності лікаря ще в минулому столітті після визначення оптимального переліку поглядів, знань, оцінок та навичок міжособистісного спілкування, якими повинен володіти кожен педіатр. Цей перелік був опублікований в 1974 році Фондом з оцінки компетенцій педіатра, включно зі студентами і резидентами. Згодом Американська рада з педіатрії надала більш конкретне керівництво для викладання та оцінки рівня професіоналізму в педіатрії, що містить 8 компонентів [4]:

— *чесність і порядність* — здатність втілювати принципи справедливості, виконувати зобов'язання і дотримуватися свого слова, бути чесним з пацієнтами, батьками, колегами в усіх аспектах професійного спілкування;

— *надійність і відповідальність* — відповідально надавати інформацію пацієнтам, членам їх родин, іншим лікарям і медичному персоналу та загалом суспільству; бути відповідальним за свої професійні помилки, готовим їх визнати та обговорювати їх наслідки з батьками і колегами;

— *повага до інших* — ставитися з повагою до всіх осіб, з якими контактує педіатр, з визнанням їх цінності та гідності, толерантністю до гендерних, расових і культурних відмінностей, зберігати лікарську таємницю;

— *співчуття/чуйність* — здатність розуміти дітей/батьків з точки зору їх реакції на біль, дискомфорт і тривогу;

— *самовдосконалення* — зобов'язання постійно поліпшувати свою професійну освіту і вчитися протягом усього професійного життя;

— *самосвідомість/знання професійних меж* — бути достатньо зрілим, щоб розуміти конкретну ситуацію та просити поради/допомоги, коли її вирішення виходить за межі знань, навичок та досвіду;

— *зв'язки і співробітництво* — розуміння того, що члени родини хворого і команда, що надає медичну допомогу, повинні ефективно співпрацювати та спілкуватися для забезпечення найкращого догляду за пацієнтом;

— *альтруїзм і захист* — відданість і безкорисливе ставлення до пацієнта заради його блага, що є основним фактором мотивації при наданні медичної допомоги та пріоритетом перед особистими інтересами лікаря.

В Україні моральні засади діяльності лікарів систематизовані в «Етичному кодексі лікаря України» (далі — Кодекс) з урахуванням положень Міжнародного кодексу лікарської етики, Гельсінської декларації, Загальної декларації про геном і права людини й Конвенції про захист прав та гідності людини з огляду на застосування досягнень біології та медицини, де наголошено, що життя та здоров'я людини — головні, фундаментальні цінності держави. Діяльність же лікаря, зокрема педіатра, має бути спрямована на збереження життя і здоров'я дитини від моменту зачаття та вимагає від нього гуманного ставлення до людини, поваги до її особистості, співчуття та співучасті, доброзичливості, благодійності та милосердя, терплячості, взаємодовіри, порядності та справедливості [1, 2].

Водночас ціла низка питань щодо етики практичної діяльності в педіатрії виявилася невирішеною. Тому для допомоги педіатрам/резидентам у прийнятті складних етичних рішень Комітетом з біоетики Американської академії педіатрії була створена Хартія лікаря, у якій сформульовано 3 основні принципи його діяльності та 10 ключових професійних обов'язків [3].

Перший принцип Хартії декларує *пріоритетність благополуччя пацієнта* та заснований на відданості служінню його інтересам, оскільки альтруїзм сприяє довірі, яка є центральною у стосунках між лікарем і пацієнтом, при цьому ринкові сили, тиск суспільства й адміністративні вимоги не повинні порушувати цей принцип.

Другий принцип стосується *автономії пацієнта*, яку лікарі повинні поважати, бути чесними зі своїми пацієнтами та надавати їм можливість приймати обґрунтовані рішення щодо свого лікування, якщо вони відповідають етичній практиці і не призводять до неналежного догляду.

Третій принцип — *соціальної справедливості*, згідно з яким медична професія повинна сприяти справедливості в системі охорони здоров'я, включаючи справедливий розподіл її ресурсів, за відсутності дискримінації за ознаками раси, статі, соціально-економічного статусу, етнічного походження, релігії чи будь-якої іншої соціальної категорії.

З огляду на основні принципи Хартії сформульовані 10 професійних обов'язків лікаря, зокрема педіатра:

- 1) бути професійно компетентним;
- 2) бути чесним з пацієнтами;
- 3) дотримуватися конфіденційності щодо пацієнта;
- 4) підтримувати належні стосунки з пацієнтами;
- 5) вдосконалювати якість медичної допомоги;
- 6) покращувати доступ до медичної допомоги;
- 7) сприяти справедливому розподілу обмежених ресурсів;
- 8) виявляти прихильність сучасним науковим знанням;
- 9) підтримувати довіру пацієнтів шляхом урегулювання конфлікту інтересів;
- 10) бути відданим професійним обов'язкам [3].

Саме дотримання професійних обов'язків педіатра щодо пацієнтів, членів їх родин та суспільства лежить в основі концепції «хорошого лікаря» — людини, практична діяльність якої в медицині базується не тільки на використанні найсучасніших наукових досягнень [16], але є також і мистецтвом [17].

У цьому аспекті лікар-педіатр, як «хороший лікар», є, мабуть, найяскравішим представником лікарської спільноти, оскільки зазвичай:

— дає пораду альтруїстично, бо стурбований хворобою дитини та її фізичними, емоційними, психологічними і фінансовими наслідками;

— повною мірою проявляє свої компетенції як лікар, що прагне допомогти пацієнту та/або батькам зрозуміти природний розвиток хвороби, виявляючи не тільки своє співчуття, але й співпереживання;

— є чуйним, делікатним і майстерним та постійно професійно вдосконалюється, впроваджуючи у свою практичну діяльність сучасні наукові досягнення [10, 14, 16].

При цьому для лікарів інших спеціальностей «хороший педіатр» є тим колегою, якому вони б довірили турботу про своїх власних дітей [17], оскільки він має всі необхідні професійні компетенції, що включають:

- 1) навички догляду за пацієнтами:
 - організація та визначення пріоритетності обов'язків для забезпечення безпечного, ефективного та дієвого догляду за пацієнтами;
 - опитування пацієнтів/родини про особливості захворювання, з приводу якого вони звертаються по допомогу, з особливою увагою до поведінкових, психосоціальних, навколишніх і сімейних впливів на розвиток захворювання;
 - консультування пацієнтів і членів їх родин;
- 2) навчання та постійне самовдосконалення на основі практики:
 - визначення сильних сторін, недоліків та меж власних знань і досвіду;

— окреслення напрямків та здійснення навчання задля підвищення особистого і професійного розвитку;

- участь у навчанні пацієнтів, родин, студентів, представників громадськості та інших медичних працівників;

3) навички міжособистісного спілкування:

- здатність демонструвати проникливість та розуміння емоцій і реакції на них, щоб належним чином позитивно впливати на стосунки людей;

4) професіоналізм:

- професіоналізація;
- професійна поведінка;
- гуманізм та милосердя;
- культурна компетентність;

5) системну практику та вдосконалення:

- підвищення рівня знань щодо витрат та аналіз ризику і користі в лікуванні пацієнтів, якщо це доречно;
- здатність відстоювати якісне обслуговування пацієнтів і системи догляду за ними;

— особистісний та професійний розвиток;

- здатність використовувати самосвідомість, знання, навички та емоційні обмеження для формування відповідної поведінки, спрямованої на пошук оптимальної допомоги пацієнту;

— вміння керувати можливими суперечностями між особистими і професійними обов'язками;

— здатність демонструвати надійність, завдяки якій його колеги будуть почуватися в безпеці, коли один з них відповідає за догляд за пацієнтами;

— бути впевненим у собі, що заспокоює пацієнтів, сім'ю та членів команди, які надають допомогу [3, 22].

У п. 3.2 «Етичного кодексу лікаря України» вказано, що «лікар несе відповідальність за якість і гуманність медичної допомоги, яка надається пацієнтам, і будь-яких інших професійних дій щодо втручання в життя та здоров'я людини. У своїй роботі він зобов'язаний дотримуватись Конституції і законів України, діючих нормативних документів стосовно лікарської практики, з урахуванням особливостей захворювання, використовувати методи профілактики, діагностики і лікування, які вважає найбільш ефективними в кожному конкретному випадку, виходячи з інтересів хворого. У разі необхідності лікар зобов'язаний звернутися за допомогою своїх колег» [2]. Як видно з вищевказаного пункту Кодексу, на відміну від аналогічних позицій американської системи етики лікарів, в Україні задеклароване верховенство державної нормативно-правової бази у регламентації роботи лікарів, зокрема і педіатрів.

Для того щоб стати ефективним та високопрофесійним, тобто «хорошим педіатром», стосунки між лікарем, дитиною/батьками чи іншими лікарями повинні завжди бути партнерськими [11, 17]. При цьому роль батьків визначається:

- їх зацікавленістю та відповідальністю за здоров'я їхніх дітей;
- своєчасним зверненням до лікаря при медичних проблемах;
- спілкуванням та ефективною взаємодією з педіатром для створення та реалізації оптимального плану лікування.

У свою чергу, обов'язком педіатра є надання вичерпної і доступної інформації про стан здоров'я дитини, зокрема даних про переваги, ризики і витрати на лікування.

Батьки завжди повинні отримувати відповіді на свої запитання і при цьому бути вільними в пошуку іншої думки, мати вичерпну інформацію щодо можливого конфлікту інтересів, яку педіатри повинні надавати, щоб уникнути будь-яких помилок у догляді за хворими і для усунення їх можливих наслідків.

Важливо зазначити, що діти і підлітки, як пацієнти, повинні бути забезпечені безперервним доступом до медичної допомоги. Педіатри та вузькі спеціалісти зобов'язані поважати бажання дитини і батьків, пам'ятаючи, що визначати, що саме буде найкраще відповідати інтересам дитини, можуть у першу чергу її батьки, і саме це є основою усунення конфліктів [11, 16].

Отже, нині у світі постійно розробляються більш об'єктивні, науково та статистично обґрунтовані методи визначення того, хто насправді відповідає ключовим критеріям «хорошого лікаря», тобто є клінічно компетентним, співчутливим, комунікабельним та прихильним до пацієнта і членів його родини педіатром. Вочевидь, вищезазначені засади роботи дитячого лікаря мають стати основою для розробки і широкого громадського обговорення аналогічного стратегічного документа і в Україні.

Конфліктні ситуації (рішення, що суперечать одне одному)

Запобігання конфліктним ситуаціям та оптимальне їх вирішення є важливим критерієм рівня професіоналізму педіатра. Коли між педіатром і батьками немає згоди щодо того чи іншого питання ведення хворої дитини, саме лікар повинен роз'яснити членам родини основу цих розбіжностей, навчити їх та зробити все можливе для задоволення потреб дитини в рамках існуючих обмежень. У цих випадках лікар повинен визначити, чи існує ризик виникнення серйозної шкоди, якщо слідувати бажанням дитини та/або батьків. Якщо така можливість існує, то педіатр повинен звернутися до свого колеги для отримання іншої думки і діяти у першу чергу для захисту інтересів дитини, тобто не припиняти заходів з догляду за пацієнтами до тих пір, поки здійснюється лікування за медичними показаннями або інший педіатр не взяв на себе відповідальність за конкретний випадок [11, 19].

Відсутність дискримінації, соціальні зобов'язання та безперервність догляду за дитиною

Педіатри та вузькі спеціалісти не повинні відмовляти в прийомі дітям через їх расу, колір шкіри, релігію, національне походження, інвалідність, сексуальну орієнтацію або будь-яку іншу ознаку, що являє собою дискримінацію, а також тяжкохворим дітям через те, що їх родина не може оплатити надані послуги.

Педіатр має повноваження вступати в медичні стосунки з родиною хворої дитини або відмовлятися від

них, окрім надзвичайних ситуацій. Однак після того, як такі стосунки встановлені, педіатр має взяти на себе повну відповідальність за медичне обслуговування дитини. Він також повинен розуміти, коли треба направити дитину до вузьких спеціалістів для підвищення ефективності діагностики/терапії стану чи захворювання, що не входить до його компетенції як педіатра [7].

Американська академія педіатрії вважає, що медичне обслуговування дітей і підлітків має бути доступним, безперервним, всебічним, скоординованим, співчутливим, культурним та ефективним [6, 7]. Педіатр повинен забезпечити доступ до медичної допомоги для всіх дітей, зокрема і тих, хто не застрахований або застрахований недостатньо [8], але утримуватися від марного втручання, використовувати найефективніші методи діагностики, гарантуючи їх рівну доступність [3]. При цьому педіатри та вузькі спеціалісти повинні ефективно спілкуватися один з одним для своєчасної оцінки стану пацієнта та координації плану лікування.

У п. 3.5 «Етичного кодексу лікаря України» теж наголошується, що під час лікування дитини або хворого, який перебуває під опікою, лікар зобов'язаний надавати повну інформацію його батькам або опікунам та отримати їхню згоду на застосування того чи іншого методу лікування або лікарського засобу. При цьому лікар повинен захищати інтереси дитини чи хворого, який не може самостійно прийняти рішення, якщо очевидно, що інтереси його життя і здоров'я байдужі оточуючим чи недостатньо ними усвідомлюються [2].

Межі медичної допомоги пацієнтам

Співчуття та чуйність при догляді за дитиною завжди мають бути збалансованими, об'єктивними і достатніми, без порушення меж медичної допомоги, що може становити серйозну загрозу професійному судженню [16].

Збільшення довіри та зміни в професійних межах можуть відбутися при еволюції стосунків дитина/родина — педіатр. Порушення професійних меж може включати образливу поведінку, сексуальні стосунки між лікарем і пацієнтом/членами його родини, прийняття подарунків лікарем від членів родини [5, 12]. На думку М.Е. Fallat та J. Glover (2007), невеликий знак уваги і подяки від самого пацієнта чи його родини іноді може бути прийнятим лікарем у США, якщо це не впливає на формування його професійної клінічної думки [11]. Одразу зазначимо, що в Україні такий факт у лікарській діяльності є взагалі неможливим.

Розвиток емпатичних і несексуальних почуттів прихильності до пацієнта або членів його родини не порушує професійні межі дитячого лікаря та є дуже цінним як для пацієнта і сім'ї, так і для самого фахівця, оскільки реалізує можливість його особистісного зростання. У цьому контексті доцільно згадати слова видатного українського вченого-педіатра, професора В.М. Сидельникова, який завжди підкреслював, що лікаря не обов'язково любити своїх пацієнтів, але треба їм співчувати і переживати за них.

Педіатр у США повинен виконувати прохання батьків (опікунів) щодо можливості отримання другої

(додаткової) думки спеціалістів стосовно тактики діагностики і лікування їх дитини і має бути доступним для надання рекомендацій батькам та дитині після того, як вони отримали думки інших лікарів [7].

Деколи педіатр, члени сім'ї і пацієнт вимушені обговорювати питання про те, що з якоїсь причини є необхідність змінити лікаря. Одним із складних в етичному плані питань є ситуація, коли педіатр:

— лікує своїх власних дітей і є загроза втрати об'єктивності;

— лікар не в змозі з'ясувати делікатні питання у пацієнта — тоді членам сім'ї доводиться шукати іншого педіатра.

Винятком становлять недостатньо вивчені галузі медицини, де може бути лише один фахівець, або у разі надзвичайної ситуації. Що стосується планової допомоги, що надається неповнолітнім пацієнтам, експерти Американської медичної асоціації вказують, що «неповнолітні діти, як правило, не будуть почуватися вільними від допомоги батьків», що потребує обов'язкового дотримання принципу конфіденційності [8].

На це також вказує і український Кодекс, де у п. 3.6 зазначено: «Кожен пацієнт має право на зберігання особистої таємниці. Лікар, як і інші особи, які беруть участь у наданні медичної допомоги, зобов'язані зберігати лікарську таємницю навіть після смерті пацієнта, як і факт звернення за медичною допомогою, за відсутності іншого розпорядження хворого, або якщо це захворювання не загрожує його близьким і суспільству. Таємниця поширюється на всю інформацію, отриману в процесі лікування хворого (у тому числі діагноз, методи терапії, прогноз тощо)» [2].

Конфіденційність та доступ до медичної інформації

Повага до приватності пацієнтів та їх сімей, включно із захистом конфіденційності інформації, є важливою рисою рівня професіоналізму в педіатрії [3]. У США важливість приватності підкреслена федеральним регулюванням, відомим як «Правило про конфіденційність», що видане відповідно до Закону про звітність і перенесення медичного страхування (HIPAA). HIPAA призначений для створення національних стандартів, щоб захистити особисту інформацію пацієнта про здоров'я. Згідно з цим документом, батьки отримали нові права для контролю і доступу до медичної інформації про своїх неповнолітніх дітей, за деякими винятками.

Зокрема, якщо неповнолітній має право сам надати згоду на медичну допомогу або батьки згодні з тим, що він може отримати допомогу конфіденційно, пацієнт може реалізувати свої власні права доступу до захищеної медичної інформації. Тим не менш, державний або інший закон регулює, чи можна батькам розкрити медико-санітарну інформацію щодо неповнолітнього. Якщо закон не підтверджує таку можливість, ліцензований професіонал може на свій розсуд надати/відмовити батькам у доступі до цієї інформації.

Правило про конфіденційність HIPAA також диктує необхідність приватності щодо ідентифікації пацієнтів, яка поширюється на стаціонарне лікування,

карти хворих, а також телефонні та випадкові розмови, що могли бути в громадських місцях (ліфт, коридор). Законом заборонено на конференціях, виставках, в комп'ютерних презентаціях, контрактах, організаційній політиці використовувати персональні дані пацієнта, тобто лікар зобов'язаний завжди дотримуватися суворої конфіденційності [8, 18].

Не підлягає сумніву, що зазначених вичерпних правил необхідно дотримуватись і у нашій педіатричній практиці та клінічних дослідженнях. Тим більше, що ці ж постулати висвітлені в «Етичному кодексі лікаря України», де наголошено на необхідності лікарям та дослідникам обмежуватися на форумах виключно об'єктивною науково-практичною інформацією, що не має містити елементів несумлінної конкуренції, реклами і самореклами [2].

Захист інтересів дитини та колегіальність

Ознакою високого рівня професіоналізму педіатра є також альтруїзм — здатність ставити інтереси дітей та їх родин вище за свої власні [8]. Однак іноді менеджмент приватної медицини може посилити конфлікт між потребою у медичній допомозі дітям та фінансовими інтересами педіатрів [11, 13]. Саме фінансові механізми щодо подорожчання послуг та відповідного обмеження доступу до медичної допомоги багатьма розглядаються як особливо проблематичні і є джерелом зростаючої недовіри з боку як педіатрів, так і відповідних медичних установ [9]. Педіатри не повинні допустити, щоб фінансові міркування впливали на клінічну оцінку стану здоров'я дитини, і мають полегшити їй доступ до належних та ефективних послуг, включаючи служби психічного здоров'я, соціального обслуговування, оцінку розвитку, професійну і фізичну терапію, стоматологічні послуги та служби із зору, слуху і мовлення.

Дитячі лікарі, без сумніву, також відіграють важливу роль і в гарантії якості медичної допомоги, що може включати необхідність забезпечення зворотного зв'язку з посиленням на інших лікарів. Педіатр повинен докласти всіх зусиль, щоб визначити всі факти в конкретному випадку, перш ніж приймати рішення щодо оцінки якості медичної допомоги, яка була надана іншим лікарем, зокрема, за бажанням батьків. Зворотний зв'язок повинен проводитися в некритичній манері як лікарем, так і батьками. А педіатр, який отримав критичний відгук, повинен визнати, що це перш за все можливість чомусь навчитися, джерело безперервної освіти, що допоможе йому в роботі з іншими пацієнтами, а не просто критика [9, 14]. Отже, педіатри та спеціалісти вузького профілю повинні бути колегіальними, поважати думку один одного як найважливіших партнерів для оптимального прийняття рішення та ефективного надання найкращої медичної допомоги своїм пацієнтам на засадах доказової медицини [11].

Висновки

Таким чином, створення в будь-якій країні національних документів, у яких чітко та системно сформульовані основні стандарти, принципи, компетентності

та професійні обов'язки педіатра, є важливим важелем у підвищенні рівня професіоналізму та можливості об'єктивної і всебічної оцінки його практичної діяльності з формуванням особистості дійсно «хорошого педіатра» для збереження і поліпшення якості надання медичної допомоги дітям і підліткам. Саме таке непросте завдання зараз стоїть і перед Україною в умовах триваючої війни та зменшення кількості лікарів і медичних сестер через еміграцію та тимчасову окупацію частини території країни.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та будь-яких фінансових інтересів при підготовці цієї публікації.

Список літератури

1. Антупкін Ю., Знаменська Т., Марушко Р., Дудіна О., Лапшин В., Власов О. Стан медичної допомоги новонародженим в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020. 10(4)(38). 5-24. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.1>
2. Етичний кодекс лікаря України. [Електронний ресурс] <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/n0001748-09#Text>. Дата звернення 05.05.2023.
3. ABIM Foundation, ACP-ASIM Foundation, and European Federation of Internal Medicine. Medical Professionalism in the New Millennium: A Physician Charter. *Annals of Internal Medicine*. 2002. 136. 243-246. <http://annals.org/aim/article/474090/medical-professionalism-new-millennium-physician-charter>. Accessed April 26, 2023.
4. American Board of Pediatrics. Appendix F: professionalism. In: Program Director's Guide to the ABP: Resident Evaluation, Tracking & Certification American Board of Pediatrics. Education and Training Committee. Chapel Hill, NC: American Board of Pediatrics, 2003.
5. American Board of Pediatrics. Education and Training Committee. Teaching, Promoting and Assessing Professionalism Across the Continuum: A Medical Educator's Guide. <https://www.abp.org/professionalism-guide>. Accessed April 26, 2023.
6. American Academy of Pediatrics. Medical Home Initiatives for Children with Special Needs Project Advisory Committee. The medical home. *Pediatrics*. 2002 Jul. 110(1 Pt 1). 184-6. PMID: 12093969.
7. American Academy of Pediatrics. Committee on Pediatric Workforce. Scope of practice issues in the delivery of pediatric health care. *Pediatrics*. 2013 Jun. 131(6). 1211-6. doi: 10.1542/peds.2013-0943. Epub 2013 May 27. PMID: 23713109.
8. American Medical Association. Code of Medical Ethics: Current Opinions with Annotations. Chicago, IL: American Medical Association, 2000.
9. Berwick D.M. Salve Lucrum: The Existential Threat of Greed in US Health Care. *JAMA*. 2023 Feb 28. 329(8). 629-630. doi: 10.1001/jama.2023.0846. PMID: 36716043.
10. Вуны Richard L., Maxine A. Papadakis, and Douglas S. Paauw. Medical Professionalism Best Practices. 2015. MS. Menlo Park. Alpha Omega Alpha Honor Medical Society, 2015. Web. 11 Feb. 2016. <http://www.alphaomegaalpha.org/medprof2015.html#Text>.
11. Fallat M.E., Glover J. and the Committee on Bioethics. Professionalism in Pediatrics. *Pediatrics*. 2007. 120 (4). e1123-e1133. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2230>.
12. Gathright M. Critical Synthesis Package: Professionalism Mini-Evaluation Exercise (P-MEX). MedEdPORTAL Publications; 2014. Available from: <https://www.mededportal.org/publication/9929>; http://dx.doi.org/10.15766/mep_2374-8265.9929.
13. Huckman R.S., Raman A. Medicine's continuous improvement imperative. *JAMA*. 2015 May 12. 313(18). 1811-2. doi: 10.1001/jama.2015.4619. PMID: 25965220.
14. Myers J.S., Nash D.B. Graduate medical education's new focus on resident engagement in quality and safety: will it transform the culture of teaching hospitals? *Acad. Med.* 2014 Oct. 89(10). 1328-30. doi: 10.1097/ACM000000000000435. PMID: 25054414.
15. National Board of Medical Examiners. Embedding Professionalism in Medical Education: Assessment as a Tool for Implementation. Philadelphia, PA: National Board of Medical Examiners, 2003.
16. Papadakis M.A., Paauw D.S., Hafferty F.W., Shapiro J., Bynny R.L.; Alpha Omega Alpha Honor Medical Society Think Tank. Perspective: the education community must develop best practices informed by evidence-based research to remediate lapses of professionalism. *Acad. Med.* 2012 Dec. 87(12). 1694-8. doi: 10.1097/ACM.0b013e318271bc0b. PMID: 23095921.
17. Petersdorf R.G. Defining the good doctor. *JAMA*. 1993 Apr 7. 269(13). 1681-2. Erratum in: *JAMA*. 1993 May 12. 269(18). 2370. PMID: 8455304.
18. Rabow M.W., Lapedis M., Feingold A., Thomas M., Remen R.N. Insisting on the Healer's Art: The Implications of Required Participation in a Medical School Course on Values and Humanism. *Teach Learn Med*. 2016. 28(1). 61-71. doi: 10.1080/10401334.2015.1107485. PMID: 26787086.
19. Yusuf S., Garfunkel L., Forster C., Serwint J.R. The Current State of Pediatric Health Care: Changes and Challenges. *Pediatr. Rev*. 2019 Oct. 40(Suppl. 1). 8-9. doi: 10.1542/pir.2019-40S08. PMID: 31575684.
20. Sulmasy L.S., Bledsoe T.A.; ACP Ethics, Professionalism and Human Rights Committee. American College of Physicians Ethics Manual: Seventh Edition. *Ann. Intern. Med.* 2019 Jan 15. 170(2_Suppl). S1-S32. doi: 10.7326/M18-2160. PMID: 30641552.
21. Turner A., Ricketts T., Leslie L.K. Comparison of Number and Geographic Distribution of Pediatric Subspecialists and Patient Proximity to Specialized Care in the US Between 2003 and 2019. *JAMA Pediatr*. 2020. 174(9). 852-860. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1124.
22. van Schaik S.M., Chang A., Fogh S., Haehn M., Lyndon A., O'Brien B., et al. Jump-Starting Faculty Development in Quality Improvement and Patient Safety Education: A Team-Based Approach. *Acad. Med.* 2019 Nov. 94(11). 1728-1732. doi: 10.1097/ACM.0000000000002784. PMID: 31663959.
23. Volosovets O.P., Beketova G.V., Naumenko O.M. et al. Human resources of pediatric healthcare in Ukraine. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2022. 10(1). 175-182. DOI: <https://doi.org/10.34883/PE.2022.10.1.022>.

Отримано/Received 30.04.2023

Рецензовано/Revised 12.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.05.2023 ■

Information about authors

G.V. Beketova, Corresponding member of the NAMS of Ukraine, MD, PhD, Professor of the Department of Pediatrics, Children Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docbeketova59@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>

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

I.P. Horiacheva, MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Pediatric Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: rutenia@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-6666-5775>

O.V. Soldatova, MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Pediatric Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: osoldatova097@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6666-5776>

O.V. Nazar, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Pediatric Neurology and Medical Rehabilitation Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.ovnazar@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1807-9872>

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.

H.V. Bekeťova¹, O.P. Volosovets², I.P. Horiacheva¹, O.V. Soldatova¹, O.V. Nazar¹

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Ethical standards in pediatrics: who is a “good pediatrician”?

Abstract. This article discusses the issues of modern ethical standards in pediatrics, considers the essence of the concept “a good pediatrician”. The key components of the practical professional activity of a pediatrician, such as honesty and integrity, reliability and responsibility, respect for others, compassion and sensitivity, self-improvement, self-awareness and knowledge of the professional limits of providing medical care, connections and cooperation, altruism and protection the interests of the patient and members of his/her family are considered by the authors. Information is provided regarding the basic ethical principles, duties and competencies of the practical professional activity of a pediatrician in the

American healthcare system and the ethical principles of a doctor’s activity in Ukraine. The standards of behavior of a pediatrician are described, according to which he can be evaluated both by medical students, residents and colleagues, as well as by parents, which is necessary for providing quality medical care to children and adolescents. The reasons for the formation of conflict situations in the pediatrician’s practice and approaches to their effective resolution are considered, as well as the role of confidentiality and collegiality.

Keywords: pediatricians; professional activity; doctor-patient/parents relationship; conflict resolution; confidentiality; collegiality



Гострий гепатит невідомої етіології у дітей: аналіз можливих етіологічних чинників

Резюме. Актуальність. Про спалах гепатиту невідомого походження у дітей віком від 1 місяця до 16 років уперше було повідомлено ВООЗ у квітні 2022 року. При цьому спостерігали високу частоту гострої печінкової недостатності та до 5 % дітей потребували трансплантації печінки. **Мета:** визначити ймовірні етіологічні чинники та механізми розвитку гострого гепатиту невідомої етіології на основі системного аналізу літературних джерел. **Матеріали та методи.** Здійснено пошук у PubMed усіх статей про випадки або ж серії випадків гострого гепатиту невідомої етіології у період з січня 2022 року по лютий 2023 року. Для пошуку використовували поєднання наступних термінів: *unknown hepatitis, hepatitis of unknown origin, non-A-E hepatitis, hepatitis of unknown etiology, children*. **Результати.** За результатами пошуку було знайдено 312 публікацій. Після проведеного відбору до огляду увійшло 14 публікацій. Проведений системний аналіз 1188 випадків гострого гепатиту невідомої етіології, що відповідали визначеному випадку, показав високу варіабельність збудників. Проте найбільша кількість дітей мали позитивний результат тестування на аденовірус (майже 57 %), а у 14 % дітей виявилася позитивна ПЛР на SARS-CoV-2. Серед інших вірусів, які виявлялись у дітей, слід зазначити віруси родини герпесу, особливо вірус герпесу 7-го типу (34,2 %), вірус герпесу 6-го типу (20 %), Епштейна — Барр вірус (18,2 %), цитомегаловірус (9,2 %). Також часто виявляли риновірус (40,7 %), ентеровірус/риновірус (28,7 %), вірус парагрипу (15,4 %), стрептококову інфекцію, інші збудники. **Висновки.** У розвитку спалаху тяжкого гепатиту важливу роль відіграють збудники, генетична сприйнятливості організму та інші чинники, які змінюють імунну відповідь організму. Проведений системний аналіз показав, що аденовірус людини найчастіше виступає помічником для аденоасоційованого вірусу 2, який відіграє основну роль в ініціації імунної відповіді у генетично сприйнятливих осіб, викликаючи гострий гепатит та гостру печінкову недостатність. SARS-CoV-2-інфекція, очевидно, також відіграє роль в імунній активації і розвитку гіперзапалення, як і інші віруси, які виступають помічниками для аденоасоційованого вірусу 2. Постійний збір детальних клінічних, мікробіологічних та епідеміологічних даних про ймовірні випадки, а також добре сплановані та скоординовані подальші дослідження необхідні для виявлення факторів ризику та інших етіологічних чинників, пов'язаних із цим захворюванням.

Ключові слова: гострий гепатит; етіологія; аденоасоційований вірус 2; аденовірус; COVID-19; герпесвіруси; діти

Вступ

Про спалах дитячого гепатиту невідомого походження у дітей віком від 1 місяця до 16 років уперше було повідомлено ВООЗ 5 квітня 2022 року [1]. Найчастіше захворювання зустрічалось у віці до 5 років, і найбільше випадків було виявлено у Великій Британії.

Клінічні прояви були неспецифічними, супроводжувались діареєю та блюванням, які зазвичай передували появі жовтяниці, болю в животі, нудоти та в'ялості. Спостерігали високу частоту випадків гострої печінкової недостатності порівняно з попередніми гострими гепатитами невідомого походження. Для майже 5 %

дітей була потрібна трансплантація печінки. Лабораторні дані свідчили про значне підвищення рівня сироваткових трансаміназ: аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), однак вірусів, які викликають гострий вірусний гепатит (віруси гепатиту А, В, С, D і E) у хворих дітей не виявили. У більшості дітей рівень трансаміназ перевищував 2000 МО/л, при нормі від 10 до 40 МО/л.

ВООЗ визначила пацієнтів з ймовірним випадком: особа, яка має гострий гепатит (гепатит не А-Е) із сироватковими трансаміназами > 500 МО/л (АСТ або АЛТ), віком 16 років і молодше, з 1 жовтня 2021 року [1].

Станом на 31 травня 2022 року спалах уразив понад 800 дітей віком до 16 років у більше ніж 30 країнах, що призвело до гострої печінкової недостатності приблизно у 10 %, включно з принаймні 21 смертельним випадком [2]. Загалом 38 пацієнтів потребували трансплантації печінки. Серед причинних факторів розглядалось кілька робочих гіпотез, зокрема SARS-CoV-2, аденовірус серотипу 41 або активація імунних клітин, опосередкована суперантигеном SARS-CoV-2, хоча жодна з них не мала доказів [2].

На 8 липня 2022 року було зафіксовано близько 1010 випадків, з яких 22 (2 %) були летальними [3]. Середній вік померлих становив 1 рік з діапазоном від 1 місяця до 6 років. Відповідно до технічного брифінгу Агентства охорони здоров'я Великої Британії (UKHSA) (версія 4, 26 липня) [4], для тих, хто був визначений як можливий випадок в Англії, типові клінічні ознаки включали жовтяницю (135 із 195; 69,2 %) з подальшим блюванням (113 із 195; 57,9 %). Часто повідомлялося про блідий колір випорожнень (40,5 %), шлунково-кишкові симптоми, включно з діареєю (41,5 %), болем у животі (38,5 %) і нудотою (26,2 %), млявість (47,7 %), гарячку (23,1 %) та рідше респіраторні симптоми (17,9 %).

Вже починаючи з травня кількість зареєстрованих випадків почала зменшуватись. Загалом більше ніж половина випадків (59 %) була зафіксована між 9-м та 17-м тижнями 2022 року [5].

Станом на 14 вересня 2022 року було зареєстровано приблизно 1296 імовірних випадків гострого гепатиту невідомої етіології, з яких орієнтовно 55 потребували або отримали трансплантацію печінки, а 29 померли [6].

Комітет гепатології Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) вказував на неясність зв'язку великої кількості зареєстрованих випадків гострого гепатиту зі справжнім зростанням захворюваності, оскільки це могло бути пов'язано з підвищеною обізнаністю після перших повідомлень зі Сполученого Королівства та свідчило про необхідність наукового підходу до поточної ситуації [7].

Було проаналізовано кількість випадків гострого гепатиту невідомої етіології, зареєстрованих з 1 січня до 18 квітня 2022 року, порівняно з попередніми 5 роками [8]. Зростання ймовірних випадків гострого гепатиту невідомої етіології було встановлено у 5 з 17 європей-

ських та в 1 із 7 неєвропейських країн, що взяли участь у дослідженні, а також зростання тяжких випадків у 5 європейських країнах [8].

Було висунуто багато гіпотез щодо етіології захворювання. З огляду на епідеміологічні та клінічні особливості зареєстрованих випадків найбільш ймовірною була гіпотеза інфекційного походження гострого гепатиту [7]. Найчастіше (50–60 %) повідомлялось про аденовірусну інфекцію, і ця гіпотеза вважалась найбільш обґрунтованою [1, 4, 9, 10], хоча чіткий етіологічний зв'язок не був доведений. Загалом аденовірусна інфекція у дітей раніше не була пов'язана із серйозним пошкодженням печінки. Вона зазвичай викликає легкі шлунково-кишкові та респіраторні симптоми у дітей молодшого віку. Натомість спеціалісти ECDC (Європейський центр запобігання і контролю захворювань) вважали, що зв'язок аденовірусу із гепатитом невідомої етіології може бути випадковою, що пов'язано із підвищеним рівнем поширення аденовірусної інфекції у суспільстві, особливо серед дітей [9].

Інша гіпотеза вказувала на зв'язок між інфекцією SARS-CoV-2 та/або вакциною проти COVID-19, хоча також не було виявлено доказів на її підтримку. Більшість дітей не отримували вакцини проти COVID-19.

Подальші повідомлення вказували на роль аденоасоційованого вірусу 2-го серотипу [6], проте цей вірус не може самостійно спричинити захворювання, тому що для розмноження потребує інших вірусів, найчастіше аденовірусів чи герпесвірусів.

На технічному брифінгу Агентства охорони здоров'я Великої Британії (UKHSA) (версія 4, 26 липня) [4] робоча гіпотеза, яка найкраще відповідає даним епідеміології, передбачає, що звичайна аденовірусна інфекція у дітей може бути ускладнена кофактором, який перетворює цю інфекцію у тяжку форму або може викликати імунопатологію. Обмеження, які були запроваджені на фоні пандемії COVID-19, могли призвести до більш пізнього контакту маленьких дітей з аденовірусами, ніж зазвичай, що призвело до інтенсивнішої імунної відповіді, яка спричиняє серйозне ураження печінки [11]. Інші можливі кофактори включають попередню або супутню інфекцію іншими вірусами або вплив факторів навколишнього середовища, зокрема лікарських засобів, токсинів.

Таким чином, незважаючи на те, що вже минув майже рік після спалаху гострого гепатиту у дітей, його етіологічний фактор залишається не цілком ясным.

Метою огляду було визначити ймовірні етіологічні чинники та механізми розвитку гострого гепатиту невідомої етіології на основі системного аналізу літературних джерел.

Методи

Здійснено пошук у PubMed усіх статей про випадки або ж серії випадків гострого гепатиту невідомої етіології. Для пошуку використовували поєднання наступних термінів: *unknown hepatitis, hepatitis of unknown origin, non-A-E hepatitis, hepatitis of unknown etiology, children*.

До огляду включено відповідні повні тексти статей англійською мовою, які були опубліковані у період з січня 2022 року по лютий 2023 року.

Для аналізу були відібрані лише дослідження, які стосувалися визначення причини гострого гепатиту.

Результати та обговорення

За результатами пошуку *unknown hepatitis i children* було знайдено 151 публікацію, *hepatitis of unknown origin i children* — 49 публікацій, *hepatitis of unknown etiology i children* — 107 публікацій, *non-A-E hepatitis i children* — 5 публікацій. Процес відбору досліджень відображено в блок-діаграмі (рис. 1).

Серед публікацій було 10 статей не англійською мовою: 8 — китайською, 1 — іспанською та 1 — німецькою, які були видалені. Окрім того, низка публікацій стосувалась гепатитів відомої етіології чи іншої тематики, що також зумовило їх виключення на основі скринінгу заголовка чи резюме. Для 4 досліджень не вдалося отримати повний текст. При оцінці публікацій на відповідність вимогам було встановлено, що майже половина з них — огляди літератури, ще частина — листи до редактора, коментарі на попередні публікації, відповіді на листи до редактора. У частині публікацій

не було даних про етіологічний чинник або це були ретроспективні епідеміологічні дослідження. Загалом до аналізу було включено 14 публікацій, які містили дані, що відповідали меті дослідження (табл. 1).

Аналіз вікової структури хворих дітей показав, що захворювання виникає переважно у віці менше від 5 років. Слід також зауважити, що фактичне число випадків може бути зниженим, оскільки випадки могли не реєструватись як випадки гострого гепатиту невідомої етіології. У проаналізованих дослідженнях смертей не зафіксовано. Діти, які одужали без трансплантації, проходили контрольні аналізи крові в обласних лікарнях. Проте не всі результати подальшого спостереження були доступними.

Аналіз повідомлень про етіологію гострого гепатиту

Перше опубліковане повідомлення про спалах гострого гепатиту невідомої етіології було з Шотландії [12] у квітні 2022 року, у якому повідомлялось про 13 випадків гострого гепатиту і у 5 з 11 (45,5 %) тестованих був позитивним тест на аденовірус. Водночас у 3 із 12 був позитивним ПЛР-тест на вірус COVID-19 і ще у 2 була історія перенесеної SARS-CoV-2-інфекції. У трьох випадках COVID-19 поєднувався з аденовірусом. У подальшому ці два збудники були в основі гіпотез щодо етіології гострого гепатиту. Слід зауважити, що, окрім цих основних двох збудників, в поодиноких випадках виділялись й інші, зокрема цитомегаловірус (ЦМВ), риновірус, вірус парагрипу, норовірус, ентеровірус тощо (табл. 1).

Наступне повідомлення було з штату Алабама, США, де повідомлялось про 9 випадків гострого гепатиту невідомої етіології [13]. У всіх випадках було виявлено аденовірус. Часткове секвенування гена ідентифікувало тип 41F як ключовий підтип аденовірусу, виявлений у цих випадках. Натомість SARS-CoV-2 методом ПЛР не було виявлено у жодному випадку, тому гіпотеза аденовірусу як імовірного чинника гепатиту стала домінуючою. Проте слід звернути увагу на велику частку й інших збудників у даній когорті, особливо вірусу Епштейна — Барр (6/9, 66,7 %), ентеровірусу/риновірусу (4/8, 50 %) (табл. 1).

У подальшому було два великих повідомлення в липні 2022 року в *The New England Journal of Medicine* із США та Сполученого Королівства [14, 15]. У дослідженні Kelgeri et al., 2022, також спостерігали великий відсоток позитивних тестів на аденовірус (90 %), тоді як частка ПЛР, позитивних до SARS-CoV-2, була значно меншою (28 %), що також було на користь аденовірусної етіології. У даній роботі також вказується на високий відсоток ентеровірусу/риновірусу (56 %).

Подальші дослідження були мультицентровими і охоплювали більший проміжок часу [4, 5, 16]. Відсоток виявленого аденовірусу не був таким переконливим, як у попередніх дослідженнях (67,7; 53,5; 44,6 % відповідно). Відсоток позитивного ПЛР-тесту на SARS-CoV-2 також не був високим, проте частка позитивних серологічних тестів в одному з досліджень [5] перевищувала відсоток позитивних тестів на аденовірус (табл. 1).

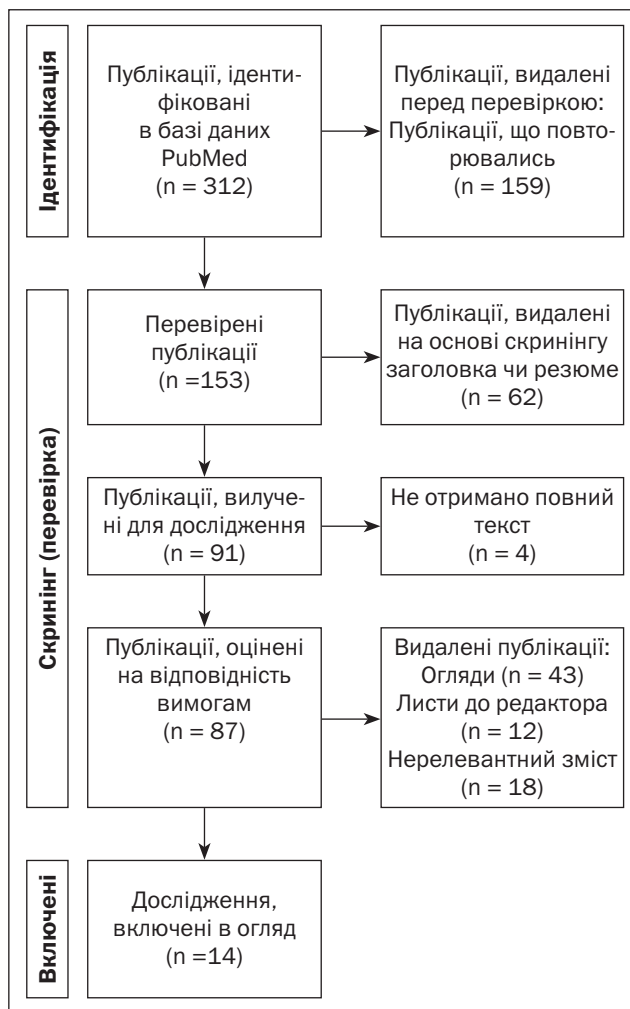


Рисунок 1. Блок-діаграма PRISMA процесу відбору досліджень

Таблиця 1. Результати досліджень етіологічного чинника спалаху гострих гепатитів невідомої етіології

Дослідження	Країна	Вік дітей/ медіана, роки	Період до- слідження	Кількість випадків	Позитивні тести			Інші збудники	Трансплантація печінки/живива- ність
					SARS- CoV-2	Аденові- рус	SARS-CoV-2 + аденовірус		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Marsh et al., 2022 [12]	Шотландія	0–10/4	Січень — квітень 2022	13	5 із 13 (38,5%)	5 з 11 (45,5%)	3 (27,3%)	ЦМВ (ПЛР сечі — 1), риновірус (2), парагрип (2) Саповірус — 1 Норовірус — 2 Ентеровірус — 1 У 3 випадках — поєднання з SARS-CoV-2 чи аденовірусом	1 (7,7%)/ 100%
Keiger et al., 2022 [14]	Сполуче- не Коро- лівство	1–7/4	Січень — квітень 2022	44	11/39 (28%) — ПЛР 5/13 (38,5%) — серологія	27/30 (90 %)	НД	Ентеровірус чи риновірус — 5/9 (56%), ВГЛ 6-го типу — 2/10 (20 %), вірус грипу А чи В — 1/4 (25 %)	6 (14%)/100%
Baker et al., 2022 [13]; Gutierrez Sanchez et al., 2022 [15]	США, Алабама	1–6/3	Жовтень 2021 — лю- тий 2022	9	0/9 — ПЛР	9/9 (100%)	–	ЕБВ (6/9) Ентеровірус/риновірус (4/8, 50 %) Метаневмовірус (1/8) Респіраторно-синцитіальний вірус (1/8) Людський коронавірус ОС43 (1/8)	2 (22,2%)/ 100%
UK Health Security Agency Technical briefing [4]	Велика Британія	2–5/3	Січень — липень 2022	274	36 з 237 (15,2%)	170/258 (67,7%)	8	ЕБВ, ЦМВ, ВГЛ6, ВГЛ7, ентерові- рус, респіраторно-синцитіальний вірус, парвовірус В19	15 (5,5%)/ 100%
Romani Vidal et al., 2022 [5]	Європа, 20 країн	0–16/3	1 січня — 16 червня 2022	427	29/280 (10,4%) — ПЛР 31/47 (66%) — серологія	174/325 (53,5%)	12 (10,3%)	ЦМВ (9,0%; 20/223), ЕБВ (18,7 %; 39/209), HSV1 (2,3%; 3/129), респіраторно-синцитіальний ві- рус (4,2%; 5/120), ВГЛ6 (24,5%; 26/106), парвовірус (2,1%; 2/97), вірус грипу (3,6%; 3/83), ВГЛ7 (34,2%; 25/73), ентеровірус (15,4%; 10/65), вірус вітряної ві- спи (1/58), мікоплазма (2/50), ро- тавірус (2/22), саповірус (3/22), норовірус (1/22), бокавірус (1/9), риновірус (9/14), АСЛО титр (1/5)	8 (8,7%) + 2 очі- кували

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cates et al., 2022 [16]	США, 42 центри	/2,2	Жовтень 2021 — червень 2022	296	10/98 (10,2%) — ПЛР 32/123 (26,0%) — серологія	100/224 (44,6%)	3/86 (3,5%)	Риновірус/ентеровірус (24,5%, 24/98), ЕБВ (11,4%, 9/79), ротавірус (14,0%, 6/43)	18 (6,1%)/11 (3,7%)
Deer et al., 2022 [11]	Велика Британія, Лондон	1,8 міс. — 5 р.	Лютий — травень 2022	8	0 — ПЛР 6/8 (75%) — серологія	8/8 (100%)	НД		6 (75%)/100%, усі пацієнти відділу ІТ
Lexmond et al., 2022 [17]	Нідерланди	11 міс. — 9 р.	Весна 2022	5	4/5 (80%)	3/5	НД	ЕБВ (1/5), VZV (1/5)	4/5 (80%)/100%
Craveiro Costa et al., 2023 [18]	Португалія	7 міс. — 8 р.	Квітень 2022	2	ПЛР — 2/2 (100%) Серологія —	1/2 (50%)	1/2	ЦМВ-1	0/100%
Zhou et al., 2022 [19]	Китай	10,5	Невідомо	1	—	—	—	Вірус Torque teno (TTV)	0
Morita et al., 2022 [20]	Японія	10	2020–2022	1	1	—	—	—	0
Boster et al., 2023 [21]	США, Корорадо	2	Травень 2022	1	0	1	0	0	1/1/100%
Leiskau et al., 2022 [22]	Німеччина	1–11/5	1990–2018 2019–2022	107 2,2/центр/рік 4,25/центр/рік	—	2	—	ВГЛ6 (4), ЦМВ, HSV, ЕБВ (3)	Померли 17,8%

Примітки: ЦМВ — цитомегаловірус, ЕБВ — Епштейна — Барр вірус, HSV — вірус простого герпесу, ВГЛ — вірус герпесу людини, VZV — вірус вітряної віспи, ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція.

Серед інших збудників переважали віруси родини герпесу [4, 5] та риновірус, ентеровірус [16]. Окрім того, було встановлено, що пацієнти з позитивним результатом на аденовірус мали статистично значущу ймовірність бути госпіталізованими до відділень інтенсивної терапії і отримати трансплантацію, ніж пацієнти без аденовірусної інфекції [5]. Лише чотири хворі, позитивні на SARS-CoV-2, були госпіталізовані до реанімації/відділення інтенсивної терапії, і в одному випадку була потрібна трансплантація печінки. Проте автори зауважують, що кількість позитивних тестів на SARS-CoV-2 серед випадків з відомою етіологією була низькою [5].

Інші дослідження описували або невелику групу пацієнтів [11, 17], або окремі випадки [18–21] та були з інших регіонів світу (Китай, Японія, Нідерланди). Результати, описані в цих публікаціях, були суперечливими. Одні підтримували гіпотезу аденовірусу [11, 21], інші більше схилились на користь SARS-CoV-2 [17, 18, 20].

Цікаве дослідження було проведене в Німеччині [22]. Науковці порівнювали кількість випадків гострого гепатиту невідомої етіології у 1990–2018 та у 2019–2022 роках. Було встановлено, що їх кількість останніми роками зростає майже вдвічі (табл. 1). Оскільки дослідження було ретроспективним, то лише у 2 випадках із 107 за всі ці роки було виявлено аденовірус, частіше виявляли віруси родини герпесу. Отримані дані показали зростання захворюваності на гепатит не-А-Е з початку пандемії COVID-19. Ці випадки не були пов'язані з аденовірусними інфекціями, що

може свідчити про те, що накопичення аденовірусних інфекцій є новим тригером відомого явища, а не новою формою захворювання [22].

Роль аденовірусу типу 41F

Таким чином, залишається багато невизначеності та припущень щодо патогенезу та етіології нового гепатиту. Роль аденовірусу типу 41F як причинного фактора у більшості випадків залишається актуальною [11, 13, 14]. Цей показник значно перевищує звичайну середньостатистичну поширеність аденовірусу у Великобританії, яка протягом минулого року досягла близько 13 % позитивних випадків серед дітей віком від 0 до 4 років. Зразки для дослідження брались з одного або кількох місць: крові, фекалій і виділень з дихальних шляхів. Виявлення аденовірусу було більш частим у крові, ніж у респіраторних зразках або калі. У кількох пацієнтів, у яких були позитивні тести на аденовірус людини у фекаліях і респіраторних виділеннях, були виявлені негативні результати аналізу крові, але не можна виключати помилково негативний результат, оскільки тип досліджуваного зразка (кров чи сироватка) не був відомим [12].

Підтримують роль аденовірусу у спалаху гострого гепатиту невідомої етіології дослідження рівнів аденовірусів типу F40/41 у стічних водах до та під час спалаху гострого гепатиту в Північній Ірландії [23]. Зростання виявлення вказаних вірусів у стічних водах супроводжувалося збільшенням кількості клінічних випадків. Аналогічну закономірність було виявлено і в Італії [24].

З іншого боку, аденовірус типу 41F викликає самообмежувальну хворобу зі шлунково-кишковими та/або респіраторними симптомами в імунокомпетентних осіб, і рідко повідомлялося про те, що він викликає ураження печінки у дітей без порушення функції імунної системи [25]. Автори припускають, що існує «порогова дія» аденовірусу, яка запобігає досягненню ним гепатоцитів. Сам по собі аденовірус зазвичай не інфікує гепатоцити, і навіть якщо припустити можливість інфікування, вірус має виявлятися у клітинах Купфера. Проте дослідники не знайшли імуногістохімічних доказів аденовірусу або електронно-мікроскопічних доказів вірусних частинок у біоптатах чи експлантатах печінки [25].

Проведене ретроспективне дослідження 1416 дітей протягом 5 років у двох великих лікарнях третинного рівня румунської столиці з метою вивчення клінічної картини та динаміки показників функції печінки у дітей із підтвердженою аденовірусною інфекцією показало підвищення рівня трансаміназ у 21,5 % пацієнтів [26]. У 6 дітей спостерігали підвищення трансаміназ вище за 500 Од/л, 3 із яких мали коінфекцію ротавірусом, вірусом Епштейна — Барр або респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV). Автори наголошують на необхідності дослідження функції печінки у педіатричних пацієнтів з аденовірусною інфекцією [26].

Роль аденоасоційованого вірусу 2

Натомість інші дослідження показують, що, хоча аденовірус може відігравати певну роль, спільним є ін-

фікування дефектним вірусом, який називається аденоасоційованим вірусом 2 (AAV2) [4].

Використовуючи геномні, протеомні та імуногістохімічні методи, Університетський коледж Лондона та лікарня Грейт-Ормонд-стріт повідомили про дослідження 28 випадків і 136 контрольних суб'єктів. Дані показали зв'язок аденоасоційованого вірусу 2 у високому титрі в крові або тканині печінки у дітей з гепатитом відомої етіології, інфікованих під час нещодавнього спалаху аденовірусу F41 (AdV-F41) [4]. В іншому дослідженні AAV2 було ідентифіковано в плазмі 9 дітей із 9, які досліджувались, та у печінці у 4 із 4 випадків, але його не було у жодному випадку із 13 сироваток/плазми відповідних за віком здорових осіб контролю, 0 із 12 дітей з аденовірусною інфекцією без гепатиту і нормальною функцією печінки та 0 з 33 дітей, які надійшли з гепатитом іншої етіології. Майже повні геноми AAV2 були виявлені в усіх 9 випадках. AAV2 може реплікуватись лише в присутності вірусів-помічників, найчастіше аденовірусу, герпесвірусів або папіломавірусу [4, 25]. Дослідники припускають, що висока реплікація AAV2 у цих випадках була вторинною внаслідок супутньої аденовірусної інфекції HAdV [25]. Однак відсутність вірусних білків або віріонних частинок у біоптатах печінки свідчить про те, що мало ймовірно, що ці випадки викликані прямою літичною інфекцією, яка включає один або обидва віруси.

Останні 3 дослідження, які опубліковані в журналі Nature 30 березня 2023 року, найбільше підтримують роль AAV2 у виникненні тяжкого гострого гепатиту у дітей [26–28]. З використанням секвенування наступного покоління (NGS), полімеразної ланцюгової реакції зворотної транскрипції (RT-PCR), серології та гібридизації *in situ* (ISH) було виявлено інфекцію AAV2 у зразках плазми та печінки у 26/32 (81 %) випадків гепатиту в когорті британських пацієнтів проти 5/74 (7 %) контрольної групи. Окрім того, AAV2 було виявлено в гепатоцитах поряд із помітним T-клітинним інфільтратом у біоптатах печінки [26].

Дослідники із США з 1 жовтня 2021 року по 22 травня 2022 року проаналізували зразки 16 випадків гепатиту, при якому визначався аденовірус, та 113 контрольних зразків [28]. У крові 14 випадків AAV2 були виявлені у 93 % (13 з 14) порівняно з 4 (3,5 %) із 113 контрольних (P < 0,001) і 0 із 30 пацієнтів із гепатитом визначеної етіології (P < 0,001). У групі пацієнтів з аденовірусною інфекцією без гепатиту супутня інфекція AAV2 спостерігалася лише у 13 % із 23 пацієнтів проти 93 % випадків гепатиту.

Третє з останніх опублікованих досліджень встановило високі рівні AAV2 у печінці, крові, плазмі чи калі у 27/28 випадків гострого гепатиту невідомої етіології [27]. Також було виявлено низькі рівні аденовірусу і вірусу герпесу людини 6-го типу (ВГЛ6) у 23/31 і 16/23 випадків відповідно.

Проаналізувавши 22 доступні серії випадків і дослідження типу «випадок — контроль», які описували 1643 випадки, було встановлено, що 120 дітей (7,3 %) отримали трансплантацію печінки та 24 померли (1,5 %)

[30]. Автори зазначають, що не всі публікації містили дані про етіологію захворювання, оцінка тяжкості захворювання та лікування були неоднозначними, а результати тестування на аденовірус і SARS-CoV-2 були суперечливими як для серологічного тестування, так і для тестування зразків біопсії печінки. Проте дослідники зазначають більш імовірну роль аденовірусу та/або аденоасоційованого вірусу 2 [30].

Роль SARS-CoV-2

Дослідження в Японії показали, що в країнах, які повідомили про спалахи гострого гепатиту, був вищий рівень випадків *omicron* порівняно з країнами, які не повідомили про такі випадки гепатиту ($p = 0,013$) [31, 32], що дало можливість дійти висновку, що попередній вплив варіанта омікрон (В.1.1.529) може бути пов'язаний із підвищеним ризиком важкого гепатиту серед дітей та вказує на критичну потребу в проведенні кофакторних досліджень.

Окрім того, було встановлено, що циркулюючі при спалаху лінії аденовірусу F41 були наявні у Великобританії та Європі до пандемії COVID-19, проте тоді не спостерігали такого високого рівня захворюваності [33].

Механізми впливу вірусу COVID-19 на розвиток гострого гепатиту також залишаються не до кінця зрозумілими. Інфекція SARS-CoV-2 може призвести до утворення вірусного резервуару [34]. У свою чергу, персистенція вірусу SARS-CoV-2 у шлунково-кишковому тракту може спричинити повторне вивільнення вірусних білків через кишковий епітелій, що призводить до імунної активації [35]. Така повторна імунна активація може бути опосередкована за допомогою суперантигенних властивостей спайкового білка SARS-CoV-2, який схожий на стафілококовий ентеротоксин В6, викликаючи широку та неспецифічну активацію Т-клітин. Подібна активація імунних клітин була запропонована як причинний механізм мультисистемного запального синдрому у дітей [34]. Повідомлялося про гострий гепатит у дітей із мультисистемним запальним синдромом, але коінфекція інших вірусів не досліджувалася [36]. Ця гіпотеза має важливі наслідки для лікування, особливо щодо використання глюкокортикоїдів та імуносупресії в спробі уникнути трансплантації печінки [30]. Зокрема, Національний інститут інфекційних захворювань в Японії повідомив про гострий гепатит невідомої етіології у 62 дітей, але жоден з них не переніс трансплантацію печінки і не помер [31].

Окремі гіпотези вказували на можливість інфікування новим невідомим вірусом.

Роль імунної відповіді

Окрім вірусних теорій, дискутуються питання ролі імунної відповіді хазяїна [25, 35]. Механізм, у якому бере участь AAV-2 разом із супутньою інфекцією, можливо, полягає в аномальній імуноопосередкованій відповіді [25]. Опосередкована роль CD8⁺ Т-клітин у розвитку гострих гепатитів та гострої печінкової недостатності описувалася і раніше [37]. Окрім того, дослідження експлантів у когорті 7 дітей з гепатитом невідомої етіології продемонстрували зміни, які характерні для аутоімунного гепатиту, що підтверджує імунний механізм розвитку хвороби [25]. Гістологічні аналізи експлантованої печінки дітей з гострим гепатитом невідомої етіології показали збагачення Т-клітинами та клітинами В-лінії [27]. Протеомне порівняння тканини печінки пацієнтів із випадками та здоровими особами контролю виявило підвищену експресію HLA класу 2, варіабельних ділянок імуноглобуліну та білків комплементу [27].

Персистенція SARS-CoV-2 у кишечнику з імунологічною сенсibiлізацією суперантигеном спайкового білка в поєднанні з аденовірусною кишковою інфекцією потенційно може призвести до вивільнення IFN та опосередкованого IFN γ апоптозу гепатоцитів [36]. Ця гіпотеза також потребує підтвердження, оскільки екстрапольована з дослідження на мишах, у яких аденовірусна інфекція викликала токсичний шок, опосередкований стафілококовим ентеротоксином В, що призводило до печінкової недостатності та смерті [36]. За наявності доказів опосередкованої суперантигеном імунної активації слід розглянути можливість імуномодуючої терапії у дітей з тяжким гострим гепатитом. На користь цієї теорії є позитивні результати лікування гострого гепатиту невідомої етіології з використанням глюкокортикоїдів та інших імуносупресивних засобів, при яких вдалося уникнути трансплантації печінки [19, 38]. Про роль SARS-CoV-2-інфекції як тригера аутоімунних захворювань повідомляється і в інших дослідженнях [39–41].

Роль генетичної сприйнятливості

Ведеться дискусія також щодо ролі генетичної сприйнятливості організму. Аallel DRB1*04:01 класу II людського лейкоцитарного антигену (HLA) було ідентифіковано у 25/27 випадків (93 %) гострого гепатиту невідомої етіології порівняно з фоновою частотою 10/64 [26]. Автори дійшли висновку, що спалах гострого дитячого гепатиту, пов'язаного з інфекцією AAV2, найбільш ймовірний у поєднанні аденовірусом, який необхідний як «вірус-помічник» для підтримки реплікації AAV2 і сприйнятливості до захворювання, пов'язаного з HLA класу II. Ця гіпотеза підтримується й іншими авторами [41], які вказують, що висока частота алелі MHC HLA-DRB1*04:01 підтверджує імунологічну схильність і вразливість до вірусних коінфекцій через порушення нормальних моделей впливу та імунітету в результаті ізолювання населення під час пандемії COVID-19.

Роль генетичної сприйнятливості

Вивчається роль й інших генетичних механізмів, зокрема вроджених помилок імунітету, які можуть відігравати роль у важкому перебігу інфекцій, у тому числі вірусних [42, 43].

Існує гіпотеза, що спалах гепатиту був відповіддю на послаблення правил соціального дистанціювання у 2022 році та ослаблення материнського імунітету у дітей, народжених під час пандемії COVID-19 [44]. Цікаво, що з серпня 2022 року кількість нових пацієнтів у Великобританії раптово припинила зростати і знизилася.

Існує гіпотеза, що спалах гепатиту був відповіддю на послаблення правил соціального дистанціювання у 2022 році та ослаблення материнського імунітету у дітей, народжених під час пандемії COVID-19 [44]. Цікаво, що з серпня 2022 року кількість нових пацієнтів у Великобританії раптово припинила зростати і знизилася.

лася до препандемічного рівня, що свідчить про епідеміологічний феномен збільшення випадків гострої дисфункції печінки невизначеної етіології [25].

Проведений системний аналіз етіології 1188 випадків гострого гепатиту невідомої етіології, що відповідали визначеному випадку, показав високу варіабельність збудників (табл. 2). Проте наше дослідження також показало, що найбільша кількість дітей мали позитивний результат тестування на аденовірус (майже 57 %) та у 14 % дітей виявилася позитивна ПЛР на SARS-CoV-2. Серед інших вірусів, які виявлялись у дітей, слід зазначити віруси родини герпесу, особливо вірус герпесу 7-го типу (34,2 %), вірус герпесу 6-го типу (20 %), ЕБВ (18,2 %), ЦМВ (9,2 %). Також часто виявляли риновірус (40,7 %), ентеровірус/риновірус (28,7 %), вірус парагрипу (15,4 %), стрептококову інфекцію (20 %), інші збудники. Проте повідомлення про інші віруси та їх частоту у дітей з гострим гепатитом невідомої етіології поодинокі та потребують подальшого прицільного вивчення. Коінфекції ЕБВ, вірусом герпесу людини 6 та/або ентеровірусом А71 також були виявлені в 12 (85,7 %) з

14 випадків гострого гепатиту, з більш високим рівнем виявлення вірусу герпесу у випадках порівняно з контролем [28], що дало можливість дослідникам дійти висновку, що тяжкість захворювання пов'язана з коінфекціями, які включають ААV2 та один або більше допоміжний вірус.

Таким чином, аденоасоційований вірус 2 разом з аденовірусом чи іншими вірусами, які відіграють роль «помічника», мають певне значення в ініціації імунної відповіді у генетично сприйнятливих осіб і викликають гострий гепатит і гостру печінкову недостатність [25]. Тим не менше роль SARS-CoV-2-інфекції як активатора імунної відповіді залишається ваговою, і постійне серологічне тестування, ймовірно, дасть змогу виявити більшу кількість дітей із тяжким гострим гепатитом і попередньою або поточною інфекцією [35].

Дослідники зазначають, що клініцисти повинні підвищувати обізнаність і настороженість щодо тяжких гепатитів невідомої етіології у дітей молодшого віку [45, 46]. Моніторинг цих випадків повинен проводитись як на місцевому рівні, так і в масштабі країни та

Таблиця 2. Збудники, що виявлялись у пацієнтів при гострому гепатиті невідомої етіології, та їх частота

Віруси	Кількість пацієнтів	Пацієнти, %	Кількість досліджень
SARS-CoV-2, ПЛР	96/694	13,8	13
SARS-CoV-2, серологія	78/193	40,4	5
Аденовірус	498/875	56,9	13
ЕБВ	55/302	18,2	5
ЦМВ	22/238	9,2	4
Вірус простого герпесу	3/129	2,3	
Вірус герпесу 6-го типу	2/10	20,0	2
Вірус герпесу 7-го типу	25/73	34,2	2
Вірус вітряної віспи	2/63	3,2	2
Ентеровірус/риновірус	33/115	28,7	4
Ентеровірус	2/17	11,8	2
Риновірус	11/27	40,7	2
Вірус грипу	3/83	3,6	1
Парвовірус	2/97	2,1	2
РСВ	6/128	4,7	3
Парагрип	2/13	15,4	1
Саповірус	4/35	11,4	2
Норовірус	3/35	8,6	2
Метапневмовірус	1/8	12,5	1
Бокавірус	1/9	11,1	1
Інші коронавіруси	1/8	12,5	1
Ротавірус	8/65	12,3	2
Мікоплазма	2/50	4,0	1
Стрептокок	1/5	20,0	1

реєструватись Центром із контролю за хворобами, що дасть змогу отримати більш точну та постійну картину епідеміологічних та клінічних особливостей інфекційних захворювань [47]. Визначення інших збудників «помічників» нової епідемії дозволить у подальшому вдосконалювати заходи з контролю та профілактики синдрому.

Висновки

Проведений системний аналіз показав, що аденовірус людини найчастіше виступає «помічником» для аденоасоційованого вірусу 2, який відіграє основну роль в ініціації імунної відповіді у генетично сприйнятливих осіб, викликаючи гострий гепатит та гостру печінкову недостатність. SARS-CoV-2-інфекція, очевидно також відіграє роль в імунній активації і розвитку гіперзапалення, як й інші віруси, які виступають «помічниками» для AAV-2.

Таким чином, очевидно, у розвитку гепатиту важливу роль відіграють збудники, генетична сприйнятливість організму та інші чинники, які змінюють імунну відповідь організму.

Постійний збір детальних клінічних, мікробіологічних та епідеміологічних даних про ймовірні випадки, а також добре сплановані та скоординовані подальші дослідження необхідні для виявлення факторів ризику та інших етіологічних чинників, пов'язаних із цим захворюванням.

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

Список літератури

1. World Health Organization (23 April 2022). *Disease Outbreak News; Multi-Country — Acute, severe hepatitis of unknown origin in children*. Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376>.
2. World Health Organization (12 July 2022). *Disease Outbreak News; Acute hepatitis of unknown aetiology in children — Multi-country*. Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON400>.
3. Zhang L.Y., Huang L.S., Yue Y.H., Fawaz R., Lim J.K., Fan J.G. *Acute Hepatitis of Unknown Origin in Children: Early Observations from the 2022 Outbreak*. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2022. № 10(3). P. 522-530. doi: 10.14218/JCTH.2022.00281.
4. UK Health Security Agency. *Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England: Technical briefing 4*. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1094573/acute-hepatitis-technical-briefing-4.pdf.
5. Romani Vidal A., Vaughan A., Innocenti F., et al. *Hepatitis of unknown aetiology in children — epidemiological overview of cases reported in Europe, 1 January to 16 June 2022*. *Euro Surveill.* 2022. № 27(31). 2200483. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.31.2200483.
6. Gong K., Xu X., Yao J., et al. *Acute hepatitis of unknown origin in children: A combination of factors*. *Front Pharmacol.* 2022. № 13. 1056385. doi: 10.3389/fphar.2022.1056385.
7. Indolfi G., Czubowski P., Fitzpatrick E., et al. *Acute Hepatitis of Unknown Etiology Among Young Children: Research Agenda by the ESPGHAN Hepatology Committee*. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2022. № 75(4). P. 543-548. doi: 10.1097/MPG.0000000000003567.
8. van Beek J., Fraaij P., Giaquinto C., et al.; *Acute hepatitis study group*. *Case numbers of acute hepatitis of unknown aetiology among children in 24 countries up to 18 April 2022 compared to the previous 5 years*. *Euro Surveill.* 2022. № 27(19). 2200370. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.19.2200370.
9. Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe. *Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe hepatitis of unknown origin in children surveillance bulletin*. August 26, 2022. Accessed August 30, 2022. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-severe-acute-hepatitis-cases-unknown-aetiology-children>.
10. UK Health Security Agency. *Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England: Technical briefing 3*. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1077027/acute-hepatitis-technical-briefing_3.pdf.
11. Deep A., Grammatikopoulos T., Heaton N., Verma A., Dhanwan A. *Outbreak of hepatitis in children: clinical course of children with acute liver failure admitted to the intensive care unit*. *Intensive Care Med.* 2022. № 48(7). P. 958-962. doi: 10.1007/s00134-022-06765-3.
12. Marsh K., Tayler R., Pollock L., et al. *Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022*. *Euro Surveill.* 2022. № 27(15). 2200318. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200318.
13. Baker J.M., Buchfellner M., Britt W., et al. *Acute Hepatitis and Adenovirus Infection Among Children — Alabama, October 2021 — February 2022*. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2022. № 71(18). P. 638-640. doi: 10.15585/mmwr.mm7118e1.
14. Kelgeri C., Couper M., Gupte G.L., et al. *Clinical Spectrum of Children with Acute Hepatitis of Unknown Cause*. *N. Engl. J. Med.* 2022. № 387(7). P. 611-619. doi: 10.1056/NEJMoa2206704.
15. Gutierrez Sanchez L.H., Shiao H., et al. *A Case Series of Children with Acute Hepatitis and Human Adenovirus Infection*. *N. Engl. J. Med.* 2022 Aug 18. № 387(7). P. 620-630. doi: 10.1056/NEJMoa2206294.
16. Cates J., Baker J.M., Almendares O., et al.; *Hepatitis of Unknown Etiology Group*. *Interim Analysis of Acute Hepatitis of Unknown Etiology in Children Aged <10 Years — United States, October 2021 — June 2022*. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2022. № 71(26). P. 852-858. doi: 10.15585/mmwr.mm7126e1.
17. Lexmond W.S., de Meijer V.E., Scheenstra R., et al. *Indeterminate pediatric acute liver failure: Clinical characteristics of a temporal cluster of five children in the Netherlands in the spring of 2022*. *United European Gastroenterol. J.* 2022. № 10(8). P. 795-804. doi: 10.1002/ueg2.12269.
18. Craveiro Costa R., Schrempp Esteves C., Flores P., Varandas L. *Acute Hepatitis of Unknown Origin in Children: Two Cases in a Portuguese Hospital*. *Acta Med. Port.* 2023 Jan 25. doi: 10.20344/amp.18690.
19. Zhou Y.J., Gu H.Y., Tang Q.Q., et al. *Case report: A case of severe acute hepatitis of unknown origin*. *Front Pediatr.* 2022. № 10. 975628. doi: 10.3389/fped.2022.975628.
20. Morita A., Imagawa K., Asayama K., et al. *Immunological characteristics of severe acute hepatitis of unknown origin in a child post SARS-CoV-2 infection*. *Clin. Immunol.* 2022. № 245. 109138. doi: 10.1016/j.clim.2022.109138.
21. Boster J.M., Dominguez S.R., Messacar K., et al. *Acute Liver Failure in a Child with Adenovirus Detected by PCR in the Explanted Liver*. *Pediatrics.* 2023. № 151(2). e2022059237. doi: 10.1542/peds.2022-059237.

22. Leiskau C., Tsaka S., Meyer-Ruhnke L., et al. Acute severe non-A-E-hepatitis of unknown origin in children — A 30-year retrospective observational study from north-west Germany. *J Hepatol.* 2022. S0168-8278(22)03464-X. doi: 10.1016/j.jhep.2022.12.012.
23. Reyne M.I., Allen D.M., Levickas A., et al. Detection of human adenovirus F41 in wastewater and its relationship to clinical cases of acute hepatitis of unknown aetiology. *Sci. Total Environ.* 2023. № 857(Pt 2). 159579. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.159579.
24. Pellegrinelli L., Uceda Renteria S.C., Ceriotti F., et al. Wastewater Surveillance Captured an Increase in Adenovirus Circulation in Milan (Italy) during the First Quarter of 2022. *Viruses.* 2022. № 14(11). 2351. doi: 10.3390/v14112351.
25. Vimalasvaran S., Verma A., Kyrana E., Deheragoda M., Dhanwan A. Acute Hepatitis of unknown aetiology in children — A clinical update on the recent outbreak with mechanistic insights. *Clin. Exp. Immunol.* 2023. uxad023. doi: 10.1093/cei/uxad023.
26. Ho A., Orton R., Tayler R., et al. Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A-E hepatitis. *Nature.* 2023 Mar 30. doi: 10.1038/s41586-023-05948-2.
27. Morfopoulou S., Buddle S., Montaguth O.E.T., et al. Genomic investigations of unexplained acute hepatitis in children. *Nature.* 2023 Mar 30. doi: 10.1038/s41586-023-06003-w.
28. Servellita V., Gonzalez A.S., Lamson D.M., et al. Adeno-associated virus type 2 in US children with acute severe hepatitis. *Nature.* 2023 Mar 30. doi: 10.1038/s41586-023-05949-1.
29. Săndulescu O., Streinu-Cercel A., Miron V.D., Covăcescu S.M., Streinu-Cercel A., Craiu M. Liver Transaminases in Pediatric Adenovirus Infection — A Five-Year Study in Two Major Reference Centers from Romania. *Microorganisms.* 2023. № 11(2). P. 302. doi: 10.3390/microorganisms11020302.
30. Alexander E.C., Deep A. Characterization of a Hepatitis Outbreak in Children, 2021 to 2022. *JAMA Netw Open.* 2022. № 5(10). e2237091. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.37091.
31. National Institute of Infectious Diseases Japan. Acute hepatitis of unknown aetiology in children in Japan, October 2021 — June 2022, as at 23 June, 2022 (First report). July 22, 2022 (<https://www.niid.go.jp/niid/en/all-surveillance/2603-fetp/jissekijpn/11344-acute-hepatitis-of-unknown-aetiology-in-children-in-japan-october-2021-june-2022-as-at-23-june-2022-first-report.html>. opens in new tab).
32. Nishiura H., Jung S.M., Hayashi K. High population burden of Omicron variant (B.1.1.529) is associated with the emergence of severe hepatitis of unknown etiology in children. *Int. J. Infect Dis.* 2022. № 122. P. 30-32. doi: 10.1016/j.ijid.2022.05.028.
33. Maes M., Khokhar F., Wilkinson S.A.J., et al. Multiplex MinION sequencing suggests enteric adenovirus F41 genetic diversity comparable to pre-COVID-19 era. *Microb. Genom.* 2023. № 9(1). mgen000920. doi: 10.1099/mgen.0.000920.
34. Brodin P. SARS-CoV-2 infections in children: Understanding diverse outcomes. *Immunity.* 2022. № 55(2). P. 201-209. doi: 10.1016/j.immuni.2022.01.014.
35. Brodin P., Arditi M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2022. № 7(7). P. 594-595. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00166-2.
36. Cantor A., Miller J., Zachariah P., DaSilva B., Margolis K., Martinez M. Acute Hepatitis Is a Prominent Presentation of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Single-Center Report. *Hepatology.* 2020. № 72(5). P. 1522-1527. doi: 10.1002/hep.31526.
37. Chapin C.A., Melin-Aldana H., Kreiger P.A., et al.; Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Activated CD8 T-cell Hepatitis in Children With Indeterminate Acute Liver Failure: Results From a Multicenter Cohort. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020. № 71(6). P. 713-719. doi: 10.1097/MPG.0000000000002893.
38. Matthews P.C., Campbell C., Săndulescu O., et al.; and ESCMID Study Group for Viral Hepatitis (ESGVH). Acute severe hepatitis outbreak in children: A perfect storm. What do we know, and what questions remain? *Front Pharmacol.* 2022. № 13. 1062408. doi: 10.3389/fphar.2022.1062408.
39. 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.
40. Boyarchuk O., Predyk L., Yuryk I. COVID-19 in patients with juvenile idiopathic arthritis: frequency and severity. *Reumatologia.* 2021. № 59(3). P. 197-199. doi: 10.5114/reum.2021.107590.
41. Boyarchuk O., Kovalchuk T. Overlapping clinical features of systemic juvenile idiopathic arthritis and SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Reumatologia.* 2023. № 61(1). P. 63-70. doi: 10.5114/reum/161185.
42. Casanova J.L., Abel L. Mechanisms of viral inflammation and disease in humans. *Science.* 2021. № 374(6571). P. 1080-1086. doi: 10.1126/science.abj7965.
43. Boyarchuk O., Volokha A., Hariyan T., et al. The impact of combining educational program with the improving of infrastructure to diagnose on early detection of primary immunodeficiencies in children. *Immunol. Res.* 2019. № 67(4-5). P. 390-397. doi: 10.1007/s12026-019-09103-w.
44. Kelly D.A., Stamataki Z. Sudden onset hepatitis in children. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2022. № 19(9). P. 553-554. doi: 10.1038/s41575-022-00652-4.
45. Zhu M., Chen L. Hepatitis of unknown etiology in children: What we know and what we can do? *Front Microbiol.* 2022. № 13. 956887. doi: 10.3389/fmicb.2022.956887.
46. Boyarchuk O., Volyanska L., Kosovska T., Lewandowicz-Uszynska A., Kinash M. Awareness of Primary Immunodeficiency Diseases Among Medical Students. *Georgian Med. News.* 2018. № 285. P. 124-130. PMID: 30702085.
47. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Hepatitis of unknown origin — Reporting protocol 2022. Version 2.1. Stockholm: ECDC; 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-unknown-origin-reporting-protocol-2022>.

Отримано/Received 23.04.2023

Рецензовано/Revised 11.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 16.05.2023 ■

Information about authors

Oksana Boyarchuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: boyarchuk@tdmu.edu.ua; phone: +380 (68) 621-82-48; <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>
 V.V. Pavlyshak, 5 year student, Faculty of Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; Ternopil, Ukraine; e-mail: pavlyshak_vitvol@tdmu.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.

O.R. Boyarchuk, V.V. Pavlyshak

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Acute hepatitis of unknown origin in children: analysis of probable etiologies

Abstract. Background. An outbreak of hepatitis of unknown origin in children aged 1 month — 16 years was first reported by the WHO in April 2022. It was accompanied by a high frequency of acute liver failure, and up to 5 % of children required liver transplantation. The purpose of the review was to determine probable etiological factors and mechanisms of acute hepatitis of unknown origin based on a systematic analysis of literary sources. **Materials and methods.** We conducted a search for studies on cases or case series of acute hepatitis of unknown origin in the PubMed between January 2022 and February 2023. A combination of the following terms was used for the search: “unknown hepatitis”, “hepatitis of unknown origin”, “non-A-E hepatitis”, “hepatitis of unknown etiology” and “children”. **Results.** According to the search results, 312 publications were found. After the selection, 14 publications were included in the review. A systematic analysis of 1,188 cases of acute hepatitis of unknown origin, which corresponded to the identified case, showed a high variability of causative agents. However, most children were tested positive for adenovirus (almost 57 %), and 14 % of children had a positive PCR for SARS-CoV-2. Among other viruses detected in children, viruses of the herpes family

should be noted, especially human herpesvirus 7 (34.2 %), human herpesvirus 6 (20 %), Epstein-Barr virus (18.2 %), cytomegalovirus (9.2 %). Rhinovirus (40.7 %), enterovirus/rhinovirus (28.7 %), parainfluenza virus (15.4 %), streptococcal infection, and other pathogens were also found. **Conclusions.** Viruses, genetic predisposition and other factors that change the body’s immune response play an important role in the development of an outbreak of severe hepatitis. Systematic analysis has shown that human adenovirus most often acts as a helper for adeno-associated virus 2, which plays a major role in initiating an immune response in genetically predisposed individuals, causing acute hepatitis and acute liver failure. SARS-CoV-2 infection probably also plays a certain role in immune activation and in the development of hyperinflammation, as do other viruses that act as helpers for adeno-associated virus 2. Continued collection of detailed clinical, microbiological, and epidemiological data on probable cases, as well as well-planned and coordinated follow-up studies are necessary to identify risk factors and other etiological factors associated with this disease.

Keywords: acute hepatitis; etiology; adeno-associated virus 2; adenovirus; COVID-19; herpesviruses; children



Роль мікроРНК у розвитку холангіопатій. Частина 1

Резюме. У науковому огляді висвітлено роль мікроРНК у розвитку холангіопатій. У цій статті розглянуто роль мікроРНК при первинному склерозуючому холангіті та первинному біліарному холангіті. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, Embase, Global Health, The Cochrane Library. Автори показують, що при захворюваннях гепатобіліарної системи, а саме холангіопатіях, мікроРНК впливають на регулювання проліферації гепатоцитів, холангіоцитів і клітинний цикл, процеси запалення, фіброз, хеморезистентність і виживання клітин. Дослідниками визначено, що у хворих із первинним склерозуючим холангітом спостерігаються вірогідно підвищені рівні miR-26a, miR-30b, miR-126, miR-122, miR-194, miR-1281 у сироватці крові і miR-412, miR-640, miR-1537 і miR-3189 у жовчі відносно здорових людей. Відомо, що кількість диференціально експресованих мікроРНК у хворих з первинним біліарним холангітом сягає 97, з них найбільш діагностично значимою є miR-139-5p. Науковці відзначають, що підвищена експресія miR-139-5p у гепатоцитах корелює з підвищеною продукцією TNF- α і репресією транскрипції гена c-FOS. Висвітлено, що дослідники запропонували альтернативну гіпотезу мікроРНК-опосередкованої індукції запальної реакції жовчних проток при первинному біліарному холангіті. Подана гіпотеза, що в основі функціонування мережі мікроРНК-мРНК при первинному біліарному холангіті лежить активність генерації miR-106b-5p, miR-20a-5p, і miR-93-5p, які виконують у ній ключові регуляторні функції. Отже, дані сучасних досліджень свідчать, що холангіопатії супроводжуються зміною спектра продукції різних мікроРНК, які регулюють активацію запалення, регенерацію, проліферацію, апоптоз гепатоцитів, холангіоцитів. Зниження або підвищення рівня експресії деяких мікроРНК є критичним у патологічних процесах при первинному склерозуючому холангіті та первинному біліарному холангіті, однак мікроРНК можуть бути не тільки маркерами, але й мішенню цих процесів.

Ключові слова: мікроРНК; холангіопатії; холангіоцити; первинний склерозуючий холангіт; первинний біліарний холангіт; огляд

Вступ

До захворювань гепатобіліарної системи належать холангіопатії, в основі яких лежить ураження холангіоцитів. Руйнування клітин жовчних проток при захворюваннях гепатобіліарної системи супроводжується розвитком холестазу, запалення, а в подальшому — фіброзу, цирозу печінки [16]. Холангіоцити є епітеліальними клітинами, які становлять 30,0 % від пулу клітин жовчних проток і до 3,0–5,0 % — від загальної популяції клітин печінки [3]. Холангіоцити беруть участь у загальних секреторних процесах

шляхом зміни складу та руху по жовчних протоках первинної жовчі, яка генерується в каналцях гепатоцитів. Транспорт води, іонів і розчинених речовин із крові в просвіт жовчних шляхів призводить до підльодування жовчі [3, 23]. Епітеліальні клітини жовчних проток частково або повністю страждають при захворюваннях гепатобіліарної системи, етіопатогенез яких може мати різноманітний характер. Проте якою б не була причина цих захворювань, у результаті відбуваються проліферація, регресія і/або трансформація холангіоцитів [8, 15].

Дослідники визначили, що при захворюваннях гепатобіліарної системи, а саме холангіопатіях, мікроРНК впливають на регулювання проліферації гепатоцитів, холангіоцитів і клітинний цикл, процеси запалення, фіброз, хеморезистентність і виживання клітин (рис. 1) [8, 18, 20, 21].

Дані наукових досліджень підкреслюють провідне значення певних мікроРНК як діагностичних і прогностичних маркерів різних захворювань гепатобіліарної системи [1, 2, 9, 11, 14], що диктує необхідність більш глибокого вивчення особливостей цих генних регуляторів.

Первинний склерозуючий холангіт

Первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) — це рідкісне хронічне захворювання печінки, що характеризується внутрішньопечінковим або позапечінковим холестазом, обумовленим запаленням і фіброзом жовчних проток [6].

Дослідження профілю мікроРНК сироватки крові й жовчі, проведене Torsten Voigtlander і співавт. [26], дозволило встановити специфічність мікроРНК-сигнатури у хворих із ПСХ. Автори продемонстрували, що у хворих із ПСХ спостерігаються вірогідно підвищені рівні miR-26a, miR-30b, miR-126, miR-122, miR-194, miR-1281 у сироватці крові і miR-412, miR-640, miR-1537 і miR-3189 у жовчі відносно здорових людей.

Francesca Bernuzzi та співавт. [4] при дослідженні 21 диференціально експресованої мікроРНК у хворих із ПСХ і здорових людей діагностично значущим для ПСХ вважають підвищення рівня miR-122, miR-193b і miR-885-5p і зниження рівня miR-200c у сироватці крові.

Первинний біліарний холангіт

Первинний біліарний холангіт (ПБХ), раніше відомий як первинний біліарний цироз, є аутоімунною холангіопатією, що супроводжується прогресуючим фіброзом жовчовивідних проток і холестазом [10]. Згідно з даними Американської асоціації з вивчення захворювань печінки, діагноз ПБХ встановлюється на підставі трьох критеріїв: 1) наявності біохімічних ознак, що свідчать про холестаз, зокрема підвищеної активності лужної фосфатази в сироватці крові; 2) наявності антимітохондріальних антитіл (anti-

mitochondrial antibodies — AMA) і 3) наявності гістологічних ознак внутрішньопечінкового деструктивного запалення міжчасткових жовчних проток [13]. Ідентифікація AMA є золотим стандартом діагностики ПБХ, але відсутність AMA не виключає ПБХ [5].

У різних дослідженнях продемонстровано наявність асоціацій ПБХ з експресією мікроРНК [7, 20, 27, 28]. Встановлено, що рівні експресії в тканині печінки і вміст мікроРНК у сироватці крові у хворих з ПБХ вірогідно відрізняються від таких у здорових людей. Так, Kerstien A. Padgett і співавт. [19] встановили, що в тканині печінки хворих із ПБХ з 377 мікроРНК диференціально експресуються 35 незалежних генів мікроРНК: відносно висока експресія характерна для miR-25, miR-145, miR-186, miR-299-5p, miR-202_AS, miR-328, miR-341, miR-346, miR-371, miR-374, miR-506; відносно низька — miR-16, miR-19b, для miR-23b, miR-24, miR-26a, miR-27b, miR-30c, miR-30E-5p, miR-92, miR-99a, miR-100, miR-103, miR-107, miR-122a, miR-126, miR-101b, miR-130b, miR-192, miR-193b, miR-194, miR-422b, miR-455-3p, let-7d. Найбільш виражене підвищення експресії спостерігається у miR-299-5p і miR-328, а зниження — у miR-26a і miR-122a. Зміна профілю мікроРНК індукувала модуляції активності численних біологічних процесів (табл. 1).

Однак автори вважають, що необхідне проведення додаткових досліджень, які дозволять продемонструва-

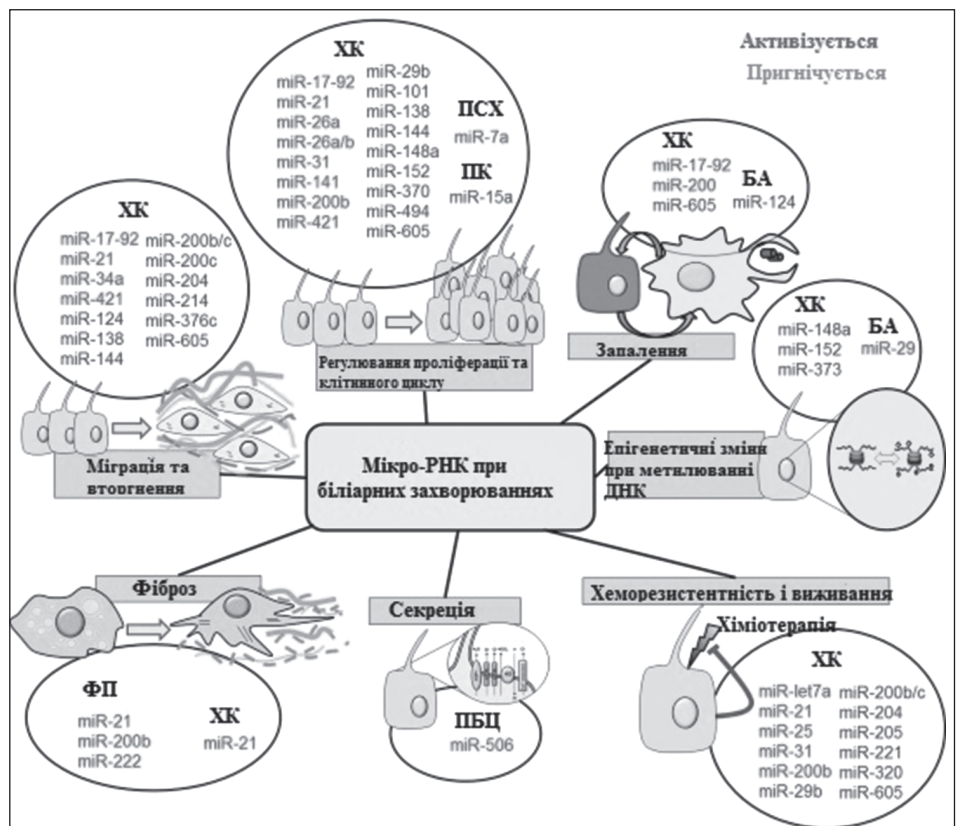


Рисунок 1. МікроРНК при захворюваннях гепатобіліарної системи [8]
Примітки: ХК — холангіокарцинома; ПСХ — первинний склерозуючий холангіт; ПК — полікістоз печінки; БА — біліарна атрезія; ФП — фіброз печінки; ПБЦ — первинний біліарний цироз печінки.

Таблиця 1. МікроРНК-опосередкована зміна активності біологічних процесів у печінці хворих на ПБХ [19]

Біологічний процес	Кількість мікроРНК, що включені до регуляції активності даного біологічного процесу
Підвищення активності	
Клітинний цикл	20
Білковий обмін	22
Фосфорилування пептидил-серину	8
Автопроцесинг протеїнів	20
Автофосфорилування амінокислотних залишків протеїнів	20
Зниження активності	
Ріст і розвиток	2
ВМР-асоційований сигнальний шлях	4
Адгезія гомофільних клітин	7
Обмін нуклеїнових кислот	8
Транспорт	–
Розвиток ендокринної функції підшлункової залози	6

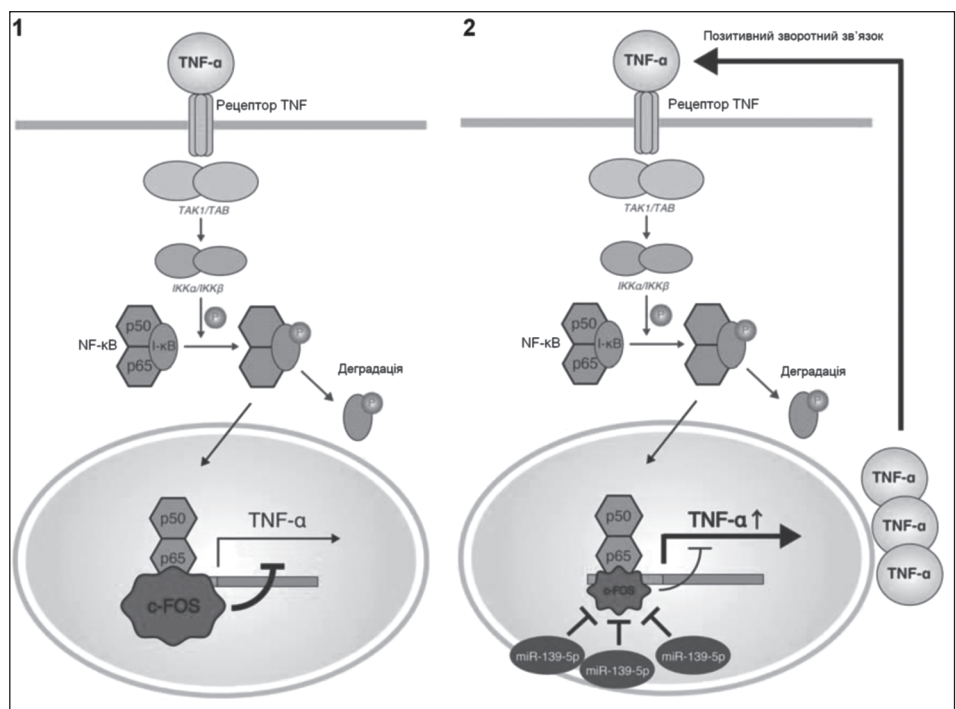
ти причинний зв'язок між зміною профілю мікроРНК і розвитком ПБХ.

Згідно з даними Tomohiro Katsumi та співавт. [11], кількість диференціально експресованих мікроРНК у хворих з ПБХ сягає 97, з них найбільш діагностично значимою є miR-139-5p. ПБХ супроводжується як високим рівнем експресії miR-139-5p у печінці і лімфоцитах, так і підвищеною її концентрацією в сироватці крові. Автори відзначають, що підвищена експресія miR-139-5p у гепатоцитах корелює з підвищеною продукцією TNF- α і репресією транскрипції гена c-FOS. Передбачається, що саме надмірна генерація miR-139-5p, яка пригнічує експресію супресорного фактора c-FOS, підтримує запальну реакцію в жовчних протоках (рис. 2).

Зміна експресії мікроРНК хворих із ПБХ відбувається не тільки в клітинах тканини печінки, але й у лімфоцитах крові.

Вивчення ПБХ-асоційованих змін експресії мікроРНК у мононуклеарних клітинах дозволило Dong-Yu Liang та співавт. [12] встановити, що в даних клітинах хворих з ПБХ спостерігається підвищення експресії

miR-572 у поєднанні зі зниженням експресії miR-92a. Імовірно, підвищення експресії miR-575 обумовлене гіперактивністю імунних клітин. Було встановлено, що зниження експресії miR-92a супроводжується підвищенням продукції IL-17A. Автори запропонували

**Рисунок 2. Механізм прозапальної дії miR-139-5p [11]**

Примітки: 1) фактор c-FOS пригнічує субодиницю p65 фактора транскрипції NF- κ B, пригнічуючи продукцію TNF- α ; 2) мікроРНК miR-139-5p пригнічує транскрипцію c-FOS, що призводить до звільнення субодиниці p65 від інгібуючої дії c-FOS і, як наслідок, до NF- κ B-опосередкованої продукції TNF- α . Після секреції з клітини TNF- α активує свій специфічний рецептор, порушення якого обумовлює активацію і ядерну транслокацію фактора транскрипції NF- κ B. Підвищення активності фактора транскрипції NF- κ B індукує подальшу продукцію прозапальних цитокінів і запалення холангіоцитів.

альтернативну гіпотезу мікроРНК-опосередкованої індукції запальної реакції жовчних проток при ПБХ. З огляду на те, що існує пряма асоціація між активністю інфільтрації Th17-клітинами стінок жовчних проток і тяжкістю перебігу хвороби, вважають, що дефіцит експресії miR-92a вивільняє трансляцію мРНК IL-17A Th17-клітинами або сприяє диференціюванню Th17-клітин, що і визначає тяжкість запальної реакції при ПБХ.

Baodong Qin та співавт. [22] провели аналіз профілів експресії мікроРНК в мононуклеарних клітинах і встановили, що у хворих із ПБХ рівень експресії 11 мікроРНК (miR-144-3p, miR-451a, miR-15a-5p, miR-106b-5p, miR-22-3p, miR-20a-5p, miR-101-3p, miR-140-3p, miR-130a-3p, miR-93-5p, miR-33a-5p) підвищений, а 6 мікроРНК (miR-3654, miR-3175, miR-4288, miR-181a-5p, miR-342-3p, miR-4301) — знижений. Авторами створено модель, яка характеризує зміни функціонування мережі взаємодій мікроРНК— мРНК, що відбуваються при розвитку ПБХ. Відповідно до цієї моделі диференційовано експресовані мікроРНК при ПБХ переважно модулюють: трансдукцію сигналу, клітинний цикл, диференціювання, апоптоз і адгезію клітин. Цікавим є те, що мікроРНК з підвищеною експресією мають здатність взаємодіяти з більшим спектром мРНК, ніж мікроРНК зі зниженою експресією. Також автори вважають, що в основі функціонування мережі мікроРНК — мРНК лежить активність генерації miR-106b-5p, miR-20a-5p

і miR-93-5p, які виконують у ній ключові регуляторні функції (рис. 3).

Також встановлено, що розвиток ПБХ супроводжується зміною експресії мікроРНК у В-клітинах периферичної крові. Так, Хіаомей Ванг і співавт. [27] визначили, що в В-клітинах периферичної крові хворих на ПБХ експресія 558 мікроРНК відрізняється від такої в здорових людей. Автори підкреслюють, що з усіх диференційно експресованих мікроРНК тільки miR-21-5p і miR-223-3p є тими мікроРНК, активність експресії яких знижується конкордантно збільшенню ступеня тяжкості хвороби. Отже, зниження експресії miR-21-5p і miR-223-3p у В-лімфоцитах є діагностич-

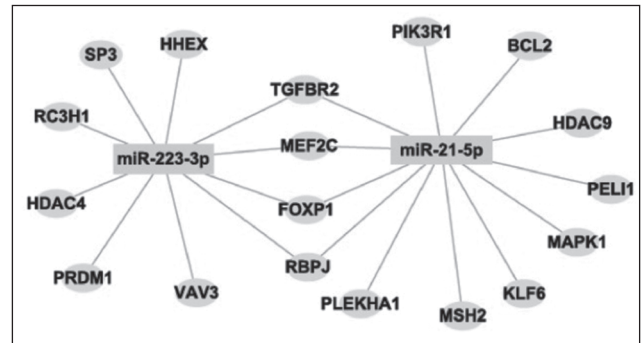


Рисунок 4. Мережа взаємодій miR-21-5p, miR-223-3p з мРНК-мішенями у В-клітинах у хворих з первинним біліарним холангітом [27]
Примітка: квадрати сірого кольору позначають мікроРНК, еліпс рожевого кольору — мРНК-мішень.

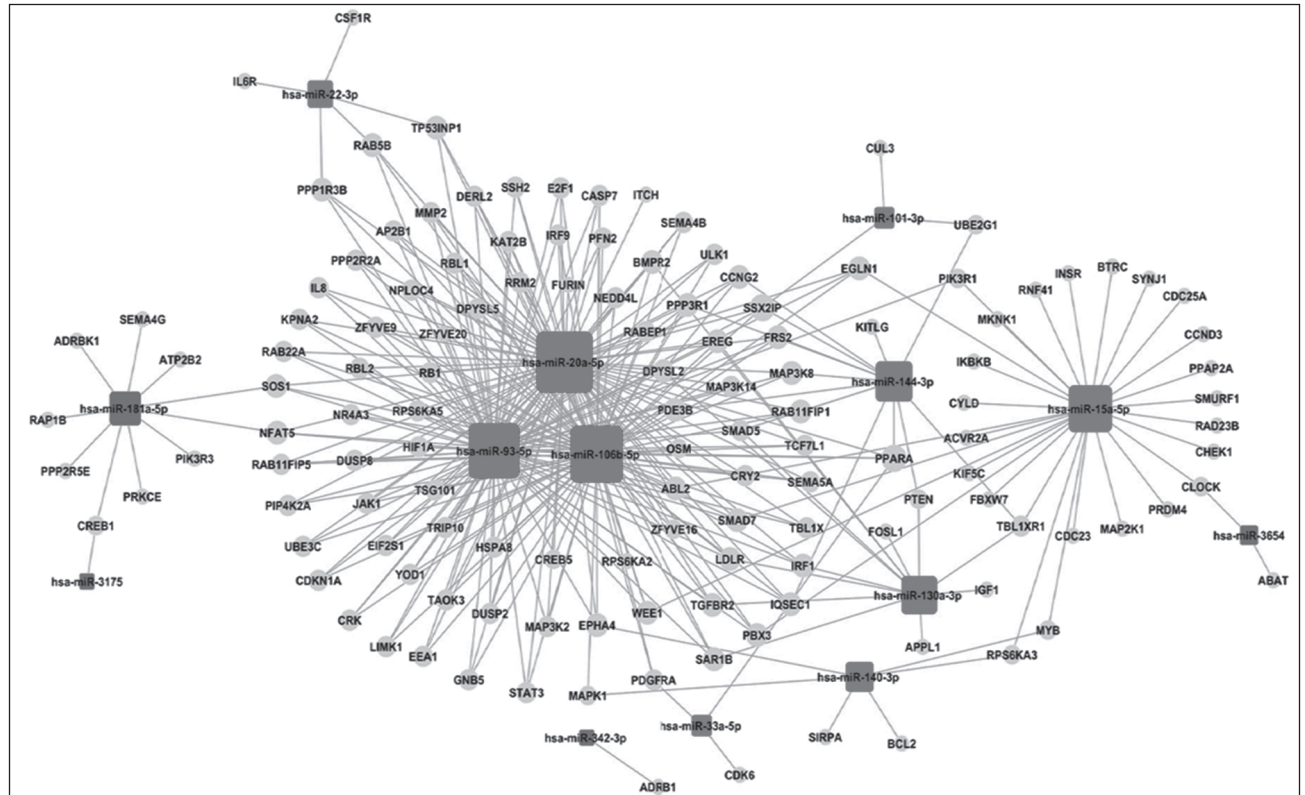


Рисунок 3. Мережа взаємодій диференційованих при первинному біліарному холангіті мікроРНК і мРНК-мішеней у мононуклеарних клітинах [22]
Примітка: коло сірого кольору позначає мРНК; квадрат — мікроРНК (червоним кольором відзначені високо генеровані мікроРНК, синім — мікроРНК з інгібованою експресією).

ною ознакою прогресування ПБХ. Гени-мішені даних мікроРНК беруть участь в регуляції міграції, диференціювання, апоптозу клітин (рис. 4).

Модуляція експресії мікроРНК у тканині печінки призводить до коливань вмісту деяких мікроРНК у сироватці крові. У хворих з ПБХ спостерігається підвищення концентрації miR-27b-3p, miR-34a-5p, miR-122-5p, miR-141-3p і зниження вмісту miR-26b-5p у сироватці крові [24]. Дещо інший спектр змін вмісту мікроРНК у хворих із ПБХ ідентифікували Dong-Yu Liang і співавт. [12]. Вони показали, що для ПБХ характерні більш високий рівень miR-572, miR-575, miR-939, miR-3135b, miR-3656, miR-4466, miR-4530, miR-4739, miR-4741 і більш низький рівень miR-30d-5p, miR-92a, miR-320a, miR-320b, miR-320d, miR-320e, miR-4516 у сироватці крові, ніж у здорових людей.

Masashi Ninomiya et і співавт. [17], використовуючи метод глибокого секвенування, встановили, що у хворих із ПБХ також відбувається виражене зниження рівня miR-197-3p, miR-505-3p і miR-500a-3p. Автори на підставі результатів функціонального аналізу DAVID показали, що ці диференціально подані мікроРНК беруть участь у регуляції генів VIRC2 (baculoviral IAP repeat containing 2), PPP3CB (protein phosphatase 3 catalytic subunit beta) і TNFSF10 (TNF superfamily member 10), які високо асоційовані з апоптозом клітин. Цілком імовірно, що ініціація автоімунних порушень при ПБХ пов'язана з порушеннями апоптозу клітин.

Становить діагностичний інтерес те, що EV у хворих із ПБХ збагачені імуномодулюючими мікроРНК: miR-451a і miR-642a-3p [25].

Висновки

Дані сучасних досліджень свідчать, що холангіопатії супроводжуються зміною спектра продукції різних мікроРНК, які регулюють активацію запалення, регенерацію, проліферацію, апоптоз гепатоцитів, холангіоцитів. Зниження або підвищення експресії деяких мікроРНК є критичним у патологічних процесах, що відбуваються при первинному склерозуючому холангіті та первинному біліарному холангіті, однак мікроРНК можуть бути не тільки маркерами, але й мішенню цих процесів.

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. Banales J.M., Prieto J., Medina J.F. Cholangiocyte anion exchange and biliary bicarbonate excretion. *World J. Gastroenterol*. 2006. 12. 3496-511. doi: 10.3748/wjg.v12.i22.3496.
4. Bernuzzi F., Marabita F., Lleo A. et al. Serum microRNAs as novel biomarkers for primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Clin. Exp. Immunol*. 2016 Jul. 185(1). 61-71. doi: 10.1111/cei.12776.

5. de Liso F., Matinato C., Ronchi M., Maiavacca R. The diagnostic accuracy of biomarkers for diagnosis of primary biliary cholangitis (PBC) in anti-mitochondrial antibody (AMA)-negative PBC patients: a review of literature. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2017 Nov 27. 56(1). 25-31. doi: 10.1515/cclm-2017-0249.
6. Dyson J.K., Beuers U., Jones D.E.J. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2018 Feb 13. pii: S0140-6736(18)30300-3. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30300-3.
7. Erice O., Munoz-Garrido P., Vaquero J., Perugorria M.J., Fernandez-Barrena M.G., Saez E., Santos-Laso A., Arbelaz A., Jimenez-Aguero R. MicroRNA-506 promotes primary biliary cholangitis-like features in cholangiocytes and immune activation. *Hepatology*. 2018. 67(4). 1420-40. doi: 10.1002/hep.29533.
8. Esparza-Baquer A., Labiano I., Bujanda L., Perugorria M.J., Banales J.M. MicroRNAs in cholangiopathies: Potential diagnostic and therapeutic tools. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2016. 40(1). 15-27. doi: 10.1016/j.clinre.2015.10.001.
9. Goldschmidt I., Thum T., Baumann U. Circulating miR-21 and miR-29a as Markers of Disease Severity and Etiology in Cholestatic Pediatric Liver Disease. *J. Clin. Med*. 2016 Mar. 5(3). 28. doi: 10.3390/jcm5030028.
10. Isayama H., Tazuma S., Kokudo N. et al. Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. PSC guideline committee Members: Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan) Research Project, The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group. *J. Gastroenterol*. 2018 Jun 27. doi: 10.1007/s00535-018-1484-9.
11. Katsumi T., Ninomiya M., Nishina T., Ueno Y. MiR-139-5p is associated with inflammatory regulation through c-FOS suppression, and contributes to the progression of primary biliary cholangitis. *Laboratory Investigation*. 2016. 96(11). DOI: 10.1038/labinvest.2016.95.
12. Liang D.Y., Hou Y.Q., Luo L.J., Ao L. Altered expression of miR-92a correlates with Th17 cell frequency in patients with primary biliary cirrhosis. *Int. J. Mol. Med*. 2016 Jul. 38(1). 131-8. doi: 10.3892/ijmm.2016.2610.
13. Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R. et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Jul. 50(1). 291-308. doi: 10.1002/hep.22906.
14. Liu J., Xiao Y., Wu X.K., Jiang L.C., Yang S.R., Ding Z.M. et al. A circulating microRNA signature as noninvasive diagnostic and prognostic biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis. *BMC Genomics*. 2018. 19. 188. doi: 10.1186/s12864-018-4575-3
15. Marziani M., Saccomanno S., Candelaresi C., Rychlicki C., Agostinelli L., Trozzi L., De Minicis S., Benedetti A. Clinical implications of novel aspects of biliary pathophysiology. *Dig. Liver Dis*. 2010. 42. 238-44. doi: 10.1016/j.dld.2010.01.005.
16. Munoz-Garrido P., de Barrena M.G.-F., Hijona E., Carracedo M., Marin J.J.G., Bujanda L., Banales J.M. MicroRNAs in biliary diseases. *World J. Gastroenterol*. 2012 Nov 21. 18(43). 6189-96. doi: 10.3748/wjg.v18.i43.6189.
17. Ninomiya M., Kondo Y., Funayama R. et al. Distinct microRNAs expression profile in primary biliary cirrhosis and evaluation of miR 505-3p and miR197-3p as novel biomarkers. *PLoS One*. 2013 Jun 12. 8(6). e66086. doi: 10.1371/journal.pone.0066086.
18. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of MicroRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front. Endocrinol*. 2018. 9. 402. doi: 10.3389/fendo.2018.00402.
19. Padgett K.A., Lan R.Y., Leung P.C. et al. Primary biliary cirrhosis is associated with altered hepatic microRNA expression. *J. Autoimmun*. 2009 May-Jun. 32(3-4). 246-53. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.022.

20. Panella M., Carotenuto P., Braconi C. MicroRNAs link inflammation and primary biliary cholangitis. *Non-coding RNA Investig.* 2018. 2. 29. doi: 10.21037/ncr.2018.05.02.
21. Puik J.R., Meijer L.L., Le Large T.Y. et al. Circulating biliary tract microRNA signature discriminates cholangiocarcinoma from pancreatic cancer [abstract]. In: *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting.* 2018. 2018 Apr 14–18. Chicago, IL. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res.*, 2018. 78 (13 Suppl.). Abstract nr 493. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-493.
22. Qin B., Huang F., Liang Y. et al. Analysis of altered microRNA expression profiles in peripheral blood mononuclear cells from patients with primary biliary cirrhosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013 Mar. 28(3). 543-50. doi: 10.1111/jgh.12040.
23. Rodriguez-Ortigosa C.M., Banales J.M., Olivás I., Uriarte I., Marin J.J., Corrales F.J., Medina J.F., Prieto J. Biliary secretion of S-nitroso-glutathione is involved in the hyperchloresis induced by ursodeoxycholic acid in the normal rat. *Hepatology.* 2010. 52. 667-77. doi: 10.1002/hep.23709.
24. Tan Y., Pan T., Ye Y. et al. Serum microRNAs as potential biomarkers of primary biliary cirrhosis. *PLoS One.* 2014 Oct 27. 9(10). e111424. doi: 10.1371/journal.pone.0111424.
25. Tomiyama T., Yang G.X., Zhao M. et al. The modulation of co-stimulatory molecules by circulating exosomes in primary biliary cirrhosis. *Cell. Mol. Immunol.* 2017 Mar. 14(3). 276-284. doi: 10.1038/cmi.2015.86.
26. Voigtländer T., Gupta S.K., Thum S. et al. MicroRNAs in Serum and Bile of Patients with Primary Sclerosing Cholangitis and/or Cholangiocarcinoma. *PLoS One.* 2015 Oct 2. 10(10). e0139305. doi: 10.1371/journal.pone.0139305.
27. Wang X., Wen X., Zhou J., Qi Y., Wu R., Wang Y. et al. MicroRNA-223 and microRNA-21 in peripheral blood B cells associated with progression of primary biliary cholangitis patients. *PLoS One.* 2017. 12(9). e0184292. DOI: 10.1371/journal.pone.0184292.
28. Wasik U., Kempinska-Podhorodecka A., Bogdanos D.P. et al. Enhanced expression of miR-21 and miR-150 is a feature of anti-mitochondrial antibody-negative primary biliary cholangitis. *Mol. Med.* 2020. 26(8). <https://doi.org/10.1186/s10020-019-0130-1>.

Отримано/Received 12.04.2023

Рецензовано/Revised 06.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.05.2023 ■

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 miRNAs in the development of cholangiopathies.**Part 1**

Abstract. The role of miRNA in the development of cholangiopathies is given in the scientific review. This article discusses the role of miRNA in primary sclerosing cholangitis and primary biliary cholangitis. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, Embase, Global Health, The Cochrane Library databases. The authors state that in hepatobiliary diseases, namely cholangiopathies, microRNAs affect the regulation of hepatocyte, cholangiocyte proliferation, cell cycle, inflammatory processes, fibrosis, chemoresistance and cell survival. Researchers have determined that patients with primary sclerosing cholangitis have significantly increased levels of miR-26a, miR-30b, miR-126, miR-122, miR-194, miR-1281 in blood serum and miR-412, miR-640, miR-1537 and miR-3189 in the bile of relatively healthy individuals. It is known that the number of differentially expressed miRNAs in patients with primary biliary cholangitis reaches 97, of which the most diagnostically significant is miR-139-5p. Scientists note that increased miR-139-5p expression in hepatocytes correlates with increased production of TNF- α

and repression of c-FOS gene transcription. It is stated that the researchers proposed an alternative hypothesis of miRNA-mediated induction of the inflammatory reaction of the bile ducts in primary biliary cholangitis. The hypothesis is presented that the activity of the generation of miR-106b-5p, miR-20a-5p, and miR-93-5p, which perform key regulatory functions in it, is the basis of the functioning of the miRNA-mRNA network in primary biliary cholangitis. Thus, the data of modern research indicate that cholangiopathies are accompanied by a change in the spectrum of production of various micro-RNAs that regulate the activation of inflammation, regeneration, proliferation, apoptosis of hepatocytes and cholangiocytes. A decrease or increase in the level of some micro-RNA expression is critical in the pathological processes that occur in primary sclerosing cholangitis and primary biliary cholangitis, but micro-RNAs can be not only markers, but also targets of these processes.

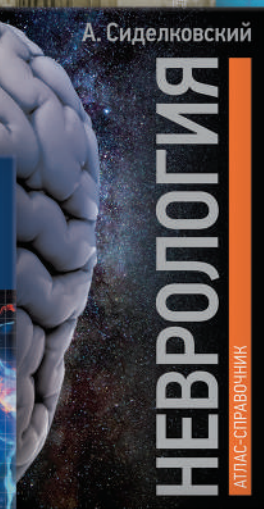
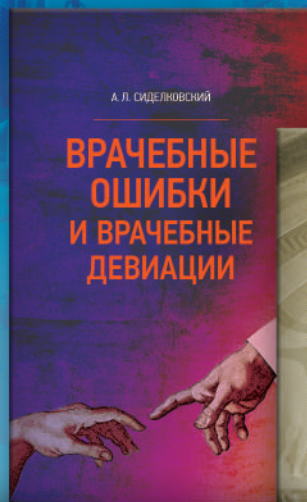
Keywords: microRNA; miRNA; miR; cholangiopathy; cholangiocytes; primary sclerosing cholangitis; primary biliary cholangitis; review



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

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



АКСІМЕД
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