

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

5(133)2023

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



КИЇВ 2023

ГРУПА КОМПАНІЙ
«МедЕксперт»
медичні видання,
конференції і семінари,
маркетингові дослідження
med-expert.com.ua

Група компаній

МедЕксперт

Контакти редакції
Відповідальний редактор:
Шейко Ірина
Олександрівна
+3 044 498)08)80
+3 097 110)34)20
pediatr@med)expert.com.ua

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

Видавництво ТОВ «Група компаній МедЕксперт» випускає журнали для лікарів різних спеціальностей. Ми створюємо видання європейського зразка з інноваційним для України підходом до формування наповнення кожного випуску і висвітлення профільної тематики. Нашими експертами є не лише визнані українські вчені, але й провідні фахівці країн Балтії, Польщі, Великої Британії, Молдови, Франції, Італії, Туреччини, Ізраїлю, Китаю та інших. Усі наші журнали видаються великими накладками, доступні для читачів і мають авторитет у фаховому середовищі. Кожен з них надійно закріпив за собою позиції кращого у спеціалізованих рейтингах.

**«Український
журнал
Перинатологія
і педіатрія»**



**«Український
журнал
Здоров'я
жінок»**



**«Сучасна педіатрія.
Україна»**



**«Хірургія
дитячого віку.
Україна»**



Всі журнали включені у Перелік наукових фахових видань України (категорії А та Б), у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Визнанням авторитетності наших журналів є те, що всі вони входять у міжнародні наукометричні бази. Статтям присвоюється цифровий ідентифікатор об'єкта DOI.

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

Berezniy V.V., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Editor-in-Chief

Chernyshova L.I., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
Valiulis A., Professor, CEO of Clinic of Asthma, Allergy and Chronic Lung Diseases, CEO of EduCom (postgraduate education), Executive Committee member & Treasurer of European Academy of Paediatrics (EAP/UEMS SP), Vilnius, Lithuania

Deputies Editor-in-Chief

Mamenko M.E., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

Moiseenko R.O., Doctor of Medical Science, Professor, Deputy Rector of the Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Chief Scientific Adviser

Antipkin Yu.G., Academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Scientific Editor

Marushko R.V., Doctor of Medical Sciences, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

Abaturov A.E. (Dnipro, Ukraine)

Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)

Banadyga N.V. (Ternopil, Ukraine)

Beketova G.V. (Kyiv, Ukraine)

Bogmat L.F. (Kharkiv, Ukraine)

Vaideliene L. (Kauno, Lithuania)

Veres Gabor (Budapest, Hungary)

Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)

Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)

Hubertus von Voss (Munich, Germany)

Dudnik V.M. (Vinnytsia, Ukraine)

Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)

Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)

Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)

Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)

Yspaeva Zh.B. (Almaty, Kazakhstan)

Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)

Kosakovskiy A.L. (Kyiv, Ukraine)

Kramarev S.A. (Kyiv, Ukraine)

Curteanu A.M. (Chisinau, Moldova)

Labbe A. (Clermont—Ferrand, France)

Livi P. (Florence, Italy)

Linne T. (Stockholm, Sweden)

Mazur A. (Warsaw, Poland)

Marushko Yu.V. (Kyiv, Ukraine)

Nakonechna A. (Liverpool, Great Britain)

Nyan'kovskiy S.L. (Lviv, Ukraine)

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Okhotnikova E.N. (Kyiv, Ukraine)

Pagava K.I. (Tbilisi, Georgia)

Pilosoff V. (Sofia, Bulgaria)

Pochinok T.V. (Kyiv, Ukraine)

Prodanchuk M.G. (Kyiv, Ukraine)

Puzievicz—Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)

Rosenthal M. (London, Great Britain)

Simanis R. (Riga, Latvia)

Slabkiy G.A. (Uzhhorod, Ukraine)

Smiyan A.I. (Sumy, Ukraine)

Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)

Urbonas V. (Vilnius, Lithuania)

Usonis V. (Vilnius, Lithuania)

Hadjipanayis A. (Nicosia, Cyprus)

Husain S. (London, Great Britain)

Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

Shadrin O.G. (Kyiv, Ukraine)

Soder O. (Stockholm, Sweden)

Shun'ko E.E. (Kyiv, Ukraine)

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of state registration KB 25157-15097IIP from 26.01.2022, the Published since December 2003

Published with the scientific support of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Science of Ukraine»

Publishing frequency — 8 Times/Year

By the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 1166 from December 23, 2022, the journal «Modern Pediatrics. Ukraine» is included in the List of specialized scientific editions of Ukraine in the field of medical sciences, **category A**.

Recommended by the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Protocol No. 07 from 13.09.2023

Passed for printing 25.09.2023

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»

p/b 80, Kyiv, Ukraine, 04211

Tel./fax: +38 044 498-08-80

E mail: pediatr@med-expert.com.ua

<http://med-expert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper.

Conventional printed sheet. 13.95.

Total circulation is 8,000 copies.

Ord. 27.09/01 from 27.09.2023

Printed from the final films in the «Aurora-print»

printing house, Prichalnaya Str. 5,

Kyiv, tel. (044) 550-52-44

Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

All articles are reviewed. Total or partial reproduction by any means of the materials published in this edition is allowed only by written permission of the publisher. Advertiser takes responsibility for the content of advertisements.

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2023

© Bakhtiyarova D.O., 2023

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE» Journal was indexed and/or presented in: Scopus, DOAJ, Hinari, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Sherpa Romeo, InfoBase Index, Scientific Periodicals of Ukraine, Bibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library), Ukrainian abstract journal «Dzherelo»

**Attention! Subscribe to «MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»
journal at all post offices of Ukraine
Subscription index 09850**

Kyiv 2023

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

Шеф-редактор

Бережний В.В., доктор мед. наук, професор, НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Головний редактор

Чернишова Л.І., доктор мед. наук, професор, НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Валіуліс А., професор, Генеральний директор клініки астми, алергії та хронічних захворювань легень, Генеральний директор EduCom (післядипломна освіта), Член Виконавчого комітету та скарбник Європейської академії педіатрії (EAP/UEMS SP), м. Вільнюс, Литва

Заступники головного редактора

Маменко М.Є., доктор мед. наук, професор НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Моїсєєнко Р.О., доктор медичних наук, професор, проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Головний науковий консультант

Антипкін Ю.Г., академік НАМН України, директор ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Науковий редактор

Марушко Р.В., доктор мед. наук, ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Директор проекту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Абатуров О.Є. (Дніпро, Україна)
Аряев М.Л. (Одеса, Україна)
Банадига Н.В. (Тернопіль, Україна)
Бекетова Г.В. (Київ, Україна)
Богмат Л.Ф. (Харків, Україна)
Вайлделієне Л. (Каунас, Литва)
Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)
Волоха А.П. (Київ, Україна)
Горовенко Н.Г. (Київ, Україна)
Губертус фон Фосс (Мюнхен, Німеччина)
Дуднік В.М. (Вінниця, Україна)
Ємець І.М. (Київ, Україна)
Зайченко Г.В. (Київ, Україна)
Зволінська Д. (Вроцлав, Польща)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Іспаева Ж.Б. (Алмати, Казахстан)

Квашніна Л.В. (Київ, Україна)
Косаковський А.Л. (Київ, Україна)
Крамарьов С.О. (Київ, Україна)
Куртяну А.М. (Кишинів, Молдова)
Лаббе Андре (Клермонт-Ферранд, Франція)
Лібі П. (Флоренція, Італія)
Лінне Т. (Стокгольм, Швеція)
Мазур А. (Варшава, Польща)
Марушко Ю.В. (Київ, Україна)
Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Няньковський С.Л. (Львів, Україна)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)
Охотнікова О.М. (Київ, Україна)
Пагава К.І. (Тбілісі, Грузія)
Пилософф В. (Софія, Болгарія)
Починок Т.В. (Київ, Україна)

Проданчук М.Г. (Київ, Україна)
Пузієвич-Змонарська А. (Вроцлав, Польща)
Розенталь М. (Лондон, Велика Британія)
Сіманіс Р. (Рига, Латвія)
Слабкий Г.О. (Ужгород, Україна)
Сміян А.І. (Суми, Україна)
Уманець Т.Р. (Київ, Україна)
Урбонас В. (Вільнюс, Литва)
Усоніс В. (Вільнюс, Литва)
Хаджипанаїс А. (Нікосія, Кіпр)
Хусаїн Ш. (Лондон, Велика Британія)
Чернишов В.П. (Київ, Україна)
Шадрін О.Г. (Київ, Україна)
Шедер О. (Стокгольм, Швеція)
Шунько Є.Є. (Київ, Україна)

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

Свідцтво про державну реєстрацію СМІ КВ № 25157-15097ПР від 26.01.2022

Видається за наукової підтримки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу — 8 разів на рік

Наказом МОН України від 23.12.2022 № 1166 журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до **категорії А**
Переліку спеціалізованих наукових видань України в галузі медичних наук. У виданні можуть бути опубліковані основні результати дисертаційних робіт

Затверджено вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика 13.09.2023, протокол №07
Підписано до друку 25.09.2023

Адреса для листування:

ТОВ «Група компаній Мед Експерт»,
«Сучасна педіатрія. Україна»
а/с 80, м. Київ-211, Україна, 04211,
Тел./факс: +38 044 498-08-80
E-mail: pediatr@med-expert.com.ua
<http://med-expert.com.ua/>

Формат 60х90/8. Папір офсетний.

Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.

Загальний наклад 8 000 прим.

Зам. 27.09/01 від 27.09.2023

Надруковано з готових фотоформ у типографії

«Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5,

тел. (044) 550-52-44

Свідцтво суб'єкта видавничої справи:

A00 № 777897 від 06.07.2009 р.

Всі статті рецензовані. Повний або частковий передрук та тиражування у будь-який спосіб матеріалів, опублікованих в цьому виданні, допускається тільки за письмового дозволу редакції.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2023

© Бахтіярова Д.О., 2023

Журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних: Scopus, DOAJ, Hinari, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Sherpa Romeo, InfoBase Index, «Бібліометрика української науки», «Наукова періодика України» (Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського), «Джерело».

Увага! Передплатити журнал «Сучасна педіатрія. Україна»

Ви можете у всіх відділеннях зв'язку України.

Передплатний індекс 09850

Київ 2023

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

SHUPYK NATIONAL
HEALTHCARE UNIVERSITY
OF UKRAINE

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науковопрактичний педіатричний журнал

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

5(133)/2023

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серякова І.Ю., Крамарьов С.О.,
Євтушенко В.В., Кириця Н.С.,
Шадрін В.О., Воронов О.О.,
Шпак І.В., Палатна Л.О.,
Куракова Л.Р., Цимбаленко А.М.
**Ураження серцево-судинної системи
у дітей з COVID-19 (українською)**

Нікуліна А.
**Значення варіанта rs754635 гена
холецистокініну
в розвитку ожиріння в дітей
(англійською)**

Ткачук Р.В., Колоскова О.К., Гарас М.Н.,
Білоус Т.М., Антонійчук В.І.
**Можливості верифікації
позагоспітальної пневмонії
в дітей за змінами
багатопараметричної
поляризаційно-фазової мікроскопії
полікристалічних плівок легеневого
експірату (українською)**

Макєєва Н.І., Андрущенко В.В.
**Фактор Віллебранда як маркер
тяжкості частково контрольованої
бронхіальної астми в дітей
(англійською)**

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

6 Seriakova I. Yu., Kramarov S. O.,
Yevtushenko V. V., Kyrytsia N. S.,
Shadrin V. O., Voronov O. O.,
Shpak I. V., Palatna L. O.,
Kurakova L. R., Tsymbalenko A. M.
**Cardiovascular system damage in
children with COVID-19 (in Ukrainian)**

17 Nikulina A.
**Significance of the rs754635 variant
of the cholecystokinin gene in the
development of obesity in children (in
English)**

24 Tkachuk R. V., Koloskova O. K., Garas
M. N., Bilous T. M., Antoniichuk V. I.
**Possibilities of verification of
community-acquired pneumonia
in children by changes in
multiparametric polarization-phase
microscopy of polycrystalline
membranes of pulmonary expiratory
condensate (in Ukrainian)**

31 Makieieva N. I., Andrushchenko V. V.
**The von Willebrand factor
as a marker of partially
controlled asthma severity
in children (in English)**

- Рак Л.І., Кашіна-Ярмак В.Л., Єщенко А.В.
Фізична активність підлітків в умовах соціального обмеження (українською)
- Токарчук Н.І., Оверчук А.А.
Значення васкулярної молекули клітинної адгезії-1 та білка CC16 при бронхіоліті в дітей раннього віку (українською)
- Друцул-Мельник Н.В., Іванова Л.А., Горбатюк І.Б., Шкільнюк А.О.
Особливості перебігу COVID-19 у підлітків. Клінічні випадки (англійською)
- Корнійчук О.П., Тимчук І.В., Ференц Н.М., Конечний Ю.Т.
Грам-позитивна мікробіота як потенційні чинники інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги, у дітей та дорослих (українською)
- Берестовий В.О., Зелінська О.В., Геревич Н.В., Говсєєв Д.О.
Фактори ризику виникнення передлежання плаценти серед вагітних Києва, Україна: ретроспективне когортне дослідження (англійською)
- Колоскова О.К., Тарнавська С.І., Буринюк-Глов'як Х.П., Шахова О.О., Питлик-Ященко М.О.
Клініко-інструментальні, цитологічні та інфламаторні маркери ремоделінгу дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму дітей (українською)
- Лях К.В., Косаковський А.Л., Шкорботун Я.В.
Оцінка впливу корекції трубного валика мікродіабридерним методом на екіпресорну функцію слухової труби (англійською)
- Пугач А.М., Бондаренко А.В.
Обізнаність майбутніх батьків щодо вакцинації (українською)
- 39 Rak L.I., Kashina-Yarmak V.L., Yeshchenko A.V.
Physical activity of teenagers in conditions of social restriction (in Ukrainian)
- 47 Tokarchuk N.I., Overchuk A.A.
Value of vascular cell adhesion molecule-1 and CC16 protein in bronchiolitis in young children (in Ukrainian)
- 52 Drutsul-Melnyk N.V., Ivanova L.A., Horbatiuk I.B., Shkilniuk A.O.
Features of COVID-19 in teenagers. Clinical cases (in English)
- 58 Korniychuk O.P., Tymchuk I.V., Ferents N.M., Konechnyi Y.T.
Gram-positive microbiota as potential factors of healthcare-associated infections in children and adults (in Ukrainian)
- 65 Berestovyi V.O., Zelinska O.V., Gerevich N.V., Govsieiev D.O.
Risk factors for placenta previa among pregnant women of Kyiv, Ukraine: a retrospective cohort study (in English)
- 72 Koloskova O.K., Tarnavska S.I., Buryniuk-Hloviak K.P., Shakhova O.O., Pytlyk-Yashchenko M.O.
Clinical-instrumental, cytological and inflammatory markers of airway remodeling in children with bronchial asthma (in Ukrainian)
- 80 Liakh K.V., Kosakovskiy A.L., Shkorbotun Ya.V.
Assessment the impact of the torus tubarius correction by power-assisted technique on the equipressor eustachian tube function (in English)
- 85 Pugach A.M., Bondarenko A.V.
Awareness of future parents about vaccination (in Ukrainian)

ОГЛЯДИ

Марушко Ю.В., Гищак Т.В.,
Дмитришин О.А.,
Дмитришин Б.Я., Мика М.Ю.

Роль магнію в організмі здорової людини в перебігу і реабілітації після респіраторної інфекційної патології та COVID-19 (відомості літератури, власні дані) (українською)

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Гильфанова А.М., Забара Д.В.,
Лисиця О.В., Волкова А.В.

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин у пацієнта з дефіцитом DOCK8: український досвід (англійською)

Починок Т.В., Лутай Т.І., Горобець Н.І.
Складнощі діагностики в дебюті системного червоного вовчака в дітей (українською)

Боярчук О.Р., Волянська Л.А.
Судомний синдром у підлітка як прояв синдрому делеції 22q11.2 (українською)

Дутчак Г.М., Синовєрська О.Б.,
Алексєєва Ю.І., Царук О.Я.,
Кузенко О.В.
Неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаюсу): клінічний випадок у педіатричній практиці (українською)

REVIEWS

90 Marushko Yu., Hyshchak T.,
Dmytryshyn O.,
Dmytryshyn B., Myka M.
Magnesium's role in a healthy person's body, in the course and rehabilitation after infectious respiratory pathology and COVID-19 (literature information, own data) (in Ukrainian)

CLINICAL CASE

97 Hilfanova A.M., Zabara D.V.,
Lysytsya O.V., Volkova A.V.
Hematopoietic stem cell transplantation in patient with DOCK8 deficiency: Ukrainian experience (in English)

102 Pochynok T.V., Lutai T.I., Gorobets N.I.
Diagnostic complications in the debut of systemic lupus erythematosus in children (in Ukrainian)

110 Boyarchuk O.R., Volianska L.A.
Seizures in a teenager as a manifestation of 22q11.2 deletion syndrome (in Ukrainian)

115 Dutchak H.M., Synoverska O.B.,
Alekseeva Yu.I., Tsaruk O.Y.,
Kuzenko O.V.
Nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease): a clinical case in pediatric practice (in Ukrainian)

УДК 616.9:616-07+616-02-009

**І.Ю. Серякова¹, С.О. Крамарьов¹, В.В. Євтушенко¹,
Н.С. Кириця¹, В.О. Шадрін¹, О.О. Воронов¹, І.В. Шпак¹,
Л.О. Палатна¹, Л.Р. Куракова², А.М. Цимбаленко²**

Ураження серцево-судинної системи у дітей з COVID-19

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

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 6-16. doi 10.15574/SP.2023.133.6

For citation: Seriakova Iu, Kramarov SO, Yevtushenko VV, Kyrytsia NS, Shadrin VO, Voronov OO et al.(2023). Cardiovascular system damage in children with COVID-19. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 6-16. doi 10.15574/SP.2023.133.6.

Мета — оцінити діагностичне та прогностичне значення маркера Е-селектину щодо ураження серцево-судинної системи в дітей з COVID-19.

Матеріали та методи. Проведено когортне, обсерваційне, ретроспективне дослідження із залученням 88 пацієнтів віком від 1 місяця до 18 років із лабораторно підтвердженим COVID-19 за допомогою метода полімеразно-ланцюгової реакції. Дітей госпіталізовано до КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня». Обстежувану когортну поділено на дві групи за перебігом захворювання: основна, до якої увійшли 42 пацієнти з ускладненим перебігом COVID-19; контрольна — 46 пацієнтів із неускладненим перебігом захворювання. Враховано дані інструментального дослідження електрокардіографії (ЕКГ), скарги пацієнтів та клінічні симптоми. Під час комплексного обстеження хворих протягом першої доби перебування в стаціонарі зібрано сироватку крові пацієнтів для її подальшого дослідження на рівень Е-селектину методом імуноферментного аналізу. Використано статистичні, аналітичні методи та метод емпіричного дослідження. Для розрахунку отриманих результатів застосовано статистичну програму «Statistical software EZR v. 1.54».

Результати. У пацієнтів контрольної групи Е-селектин спостерігався на рівні $12,02 \pm 1,7$ нг/мл, тоді як у дітей основної групи показник був вищим — $15,04 \pm 1,9$ нг/мл ($p=0,034$). За оцінкою прогностичного значення виявлено, що зростання рівня Е-селектину вище 10 нг/мл асоціювалося з достовірним зростанням ризику появи клінічних симптомів ураження серцево-судинної системи в дітей з COVID-19 ($p<0,05$). Також відмічено тенденцію до зростання маркера Е-селектину за наявних об'єктивних змін на ЕКГ.

Висновки. Виявлено діагностичне та прогностичне значення маркера Е-селектину в дітей з COVID-19 щодо проявів ураження серцево-судинної системи. Зростання рівня Е-селектину вище 10 нг/мл асоціюється з достовірним зростанням ризику появи клінічних симптомів ураження серцево-судинної системи ($p<0,05$) та об'єктивних змін при інструментальному обстеженні ($p<0,1$).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. Письмова згода пацієнтів не передбачалася, оскільки дослідження носить ретроспективний характер і використовує дані рутинної медичної документації.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: COVID-19, серцево-судинна система, Е-селектин, діти, маркер, ускладнення.

Cardiovascular system damage in children with COVID-19

**I.Yu. Seriakova¹, S.O. Kramarov¹, V.V. Yevtushenko¹, N.S. Kyrytsia¹, V.O. Shadrin¹,
O.O. Voronov¹, I.V. Shpak¹, L.O. Palatna¹, L.R. Kurakova², A.M. Tsymbalenko²**

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

Purpose — to assess the diagnostic and prognostic value of the E-selectin marker in relation to manifestations of damage to the cardiovascular system in children with COVID-19.

Materials and methods. We conducted a cohort, observational, retrospective study involving 88 patients aged 1 month to 18 years with laboratory-confirmed COVID-19 by polymerase chain reaction. The children were hospitalized in Kyiv City Children's Clinical Infectious Disease Hospital. We divided the examined cohort into two groups according to the course of the disease — the main group, which included 42 patients with a complicated course of COVID-19, and the control group — 46 patients with an uncomplicated course of the disease. In the study, we took into account the data of ECG, patient complaints and clinical symptoms. During the comprehensive examination of the patients on the first day of their stay in the hospital, the blood serum of the patients was collected for the purpose of its further examination for the level of E-selectin by enzyme immunoassay. Statistical, analytical methods and the method of empirical research were used in the research. To calculate the obtained results, we used the statistical program «Statistical software EZR v. 1.54».

Results. In patients of the control group, E-selectin was observed at the level of 12.02 ± 1.7 ng/ml, while in the children of the main one, the indicator was higher, it was 15.04 ± 1.9 ng/ml ($p=0.034$). According to the assessment of the prognostic value, we found that an increase in the level of E-selectin above 10 ng/ml is associated with a significant increase in the risk of the appearance of clinical symptoms of the cardiovascular system in children with COVID-19 ($p<0.05$). We also noted a tendency for the marker to grow with objective changes on the ECG.

Conclusions. We discovered the diagnostic and prognostic value of the E-selectin marker in children with COVID-19 regarding the manifestations of damage to the cardiovascular system in children with COVID-19. An increase in the level of E-selectin above 10 ng/ml

is associated with a significant increase in the risk of the appearance of clinical symptoms of damage to the cardiovascular system ($p < 0.05$) and objective changes during instrumental examination ($p < 0.1$).

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. Written consent from patients was not required, as the study is retrospective and uses data from routine medical records.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: COVID-19, cardiovascular system, E-selectin, children, marker, complications.

Вступ

У сучасну історію 2020 рік увійшов як початок однієї з найтяжчих пандемій за всю історію людства — коронавірусної інфекції (COVID-19). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, станом на травень 2023 року у всьому світі зареєстровано понад 776 млн лабораторно підтверджених випадків захворювання та понад 6,9 млн летальних випадків, в Україні — понад 5,5 млн та 112 тис. летальних, відповідно [28]. Початок пандемії виявився небезпечним із точки зору високої частоти захворюваності та смертності дорослого населення та людей літнього віку, проте з часом виявилось, що це захворювання не просто вражає і дітей, але й приводить до тяжкого перебігу у вигляді гострого респіраторного дистрес-синдрому та синдрому системного запалення з летальним наслідком [13].

COVID-19 характеризується широким спектром ураження різних органів і систем. За даними літературних джерел, у 7,2% госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 виявляються симптоми уражень серця, серед яких 23% припадає на серцеву недостатність, у 20% спостерігається ушкодження міокарда, кардіоміопатії, кардіогенний шок, у 17–44% — аритмії [9].

В основі ураження міокарда внаслідок COVID-19 лежить реплікація та поширення SARS-CoV-2 всередину кардіоміоцитів, унаслідок чого відбувається гіперцитокінемія та системна запальна відповідь. Запалення міокарда призводить до зниження скорочувальної сили серця, підвищення тиску наповнення та гострої серцевої недостатності [30].

Серцева недостатність є основною причиною смерті пацієнтів із COVID-19, що виникає внаслідок прямої дії вірусу, запального ураження та прогресуючих атеротромботичних змін. Пряма дія SARS-CoV-2 полягає у взаємодії вірусу з тканиною міокарда через зв'язування вірусного глікопротеїну Spike 1 після його активації трансмембранною протеазою серину 2, яка, своєю чергою, експресується хазяїном до

рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2). АПФ-2 експресуються в перичитах, що веде до пошкодження тканин і зниження регуляції цих рецепторів [8].

Численні літературні джерела описують виникнення протромботичних ускладнень унаслідок перенесеного COVID-19, пояснюючи це мікрovasкулітом через вірусне ураження, зниженням рецептора АПФ-2 та гіпоксичними процесами, а також через необхідність механічної вентиляції легень або тривалої соціальної ізоляції. За даними B. Bikdeli та співавт. (2020), у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 значно підвищується ризик артеріального тромбозу, венозної тромбоемболії і тромбоемболії легеневої артерії [2].

Виникнення аритмій при COVID-19, за опублікованими даними, пояснюється вірусним міокардитом, викликаним SARS-CoV-2. Запальний процес у міокарді з тяжким некрозом може спричинити розвиток точок повторного входу в електричному ланцюзі, що впливатиме на виникнення шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків [6].

У патогенезі ураження серцево-судинної системи при COVID-19 можуть бути задіяні такі механізми: пряме ушкодження клітин вірусом SARS-CoV-2; дихальна недостатність і гіпоксія; АПФ-2-опосередкований вплив; системне запалення («цитокіновий шторм») та коагулопатії. Зокрема, такі прояви інфекції, як лихоманка, гіпоксія, збільшення активності симпатoadреналової системи, тахікардія, зумовлюють порушення енергетичного обміну, виснаження енергетичних резервів міокарда з подальшим розвитком стрес-індукованої кардіоміопатії [25].

Важливим моментом, що об'єднує всі вищенаведені фактори, є ураження ендотелію судин унаслідок запальної реакції організму через залучення SARS-CoV-2. Ендотеліт є ключовим пусковим механізмом мікросудинної дисфункції, що полягає у звуженні простору судин, розвитку набряку тканини і тромбозу судин. У дослідженні Z. Varga та співавт. (2020) показано наявність SARS-CoV-2 в ендотеліаль-

них клітинах різних органів, що вказує на тісний взаємозв'язок між ендотелієм, АПФ-2 і COVID-19 [23]. Спорідненість SARS-CoV-2 і АПФ-2-рецептора спричиняють порушення функції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Ця система відповідає за баланс електролітів і рідини, артеріальний тиск і проникність судин. Усе це пояснює низку ускладнень, які виникають при COVID-19. АПФ-2 бере участь у зворотній регуляції РААС, протидіючи АПФ. Надлишок продукції АПФ-залежного ангіотензину II призводить до надмірної судинозвужувальної дії, а також посилення прозапального та прооксидативного впливу на судинну систему пацієнта та діє на ендотелій [4]. Змінені функції АПФ та АПФ-2 призводять до активації тромбоцитів. АПФ розщеплює брадикінін до вазоактивного брадикініну та дез-Arg9-брадикініну, які надалі розщеплюються під дією АПФ-2. У разі блокування АПФ-2 накопичується дез-Arg9-брадикінін, під дією якого активуються як нейтрофіли, так і тромбоцити. Активовані тромбоцити прикріплюються до ендотеліальної стінки значно швидше. Відзначено, що в пацієнтів із COVID-19 відмічається підвищена міцність згустків, що відіграє важливу роль у розвитку та тяжкості тромбозу [1].

Одним із найбільш масових досліджень, що стосувалося COVID-19 та виникнення серцево-судинної патології, була проспективна когортна робота Європейського товариства кардіологів за участю 160 000 осіб. Вчені порівняли частоту серцево-судинних захворювань і смерті серед осіб інфікованих SARS-CoV-2 та неінфікованих. Середній вік пацієнтів становив 66 років. За результатами роботи, COVID-19 асоціювався із вищим ризиком серцево-судинних захворювань і смерті. Ризик летального наслідку в пацієнтів із COVID-19 упродовж перших 3 тижнів після інфікування у 81 раз вищий, ніж у неінфікованих осіб. Також ризик смерті та наявності серцево-судинних ускладнень залишається вищим у 5 разів упродовж наступних 18 місяців [7].

Щодо частоти залучення серцево-судинної системи при COVID-19 у дітей дані досить обмежені. На відміну від дорослих, COVID-19 у педіатричних пацієнтів у 94,1% перебігає безсимптомно або в легкій неускладненій формі [5]. Серед ускладнених випадків із боку серцево-судинної системи в літературі описані поодинокі випадки та невеликі серії досліджень, де повідомляють про міокардит, кардіогенний

шок, перикардит, аритмії в дітей, а також гіпертрофічну кардіоміопатію [16,18].

Серед найтяжчих станів, що описані в дітей при COVID-19, є мультисистемний запальний синдром (MIS-C). Цей стан є відносно рідкісним ускладненням, зустрічається у <1% дітей із підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 [21]. За даними Центрів контролю та профілактики захворювань (CDC), станом на початок травня 2023 року в США зареєстровано 9472 підтверджені випадки MIS-C у дітей, з яких 79 випадків летальних. Середній вік пацієнтів з MIS-C становив 9 років [3].

Зазвичай тривалість між гострою інфекцією та появою симптомів MIS-C становить від двох до шести тижнів. У клінічній картині виділяють стійку лихоманку (100%), розлади шлунково-кишкового тракту, зокрема: біль у животі, блювання, діарею (60–100%), висип (45–76%), кон'юнктивіт (30–81%), ураження слизової оболонки (гіперемійовані, набряклі губи, «полунічний» язик) (27–76%), нейрокогнітивні симптоми (головний біль, млявість, сплутаність свідомості) (29–58%), респіраторні симптоми (21–65%), біль у горлі (10–16%), міалгію (8–17%), набряки рук/ніг (8–17%) та лімфаденопатію (6–16%) [21].

У половини дітей з MIS-C спостерігається ураження міокарда, що включає зниження функції лівого шлуночка (визначається як фракція викиду <55%) у 28–55% пацієнтів, розширення коронарної артерії або аневризми у 12–21% дітей, міокардит у 17–18% та перикардіальний випіт у 23% випадків. Менш поширеними є аритмії, блокада серця та електрокардіографічні (ЕКГ) зміни, такі як подовження інтервалу QT або зміни сегмента ST. У гострій фазі виявляються підвищені показники С-реактивного білка (СРБ), Д-димеру, феритину і фібриногену [27,29].

Усіма відомими діагностичними маркерами для виявлення ураження серцево-судинної системи внаслідок SARS-CoV-2 є біомаркери ураження міокарда — серцевого тропоніну, натрійуретичного пептиду про-В-типу та креатинфосфокінази-МВ фракції, а також маркер ураження ендотелію — Е-селектин [15,23].

Е-селектин є представником сімейства білків міжклітинної адгезії. Це — глікопротеїн клітинної мембрани, який забезпечує адгезивний зв'язок між ендотелієм і клітинами крові. Клітинна адгезія є надзвичайно важливою, оскільки відіграє ключову роль в імунних, за-

пальних, інфекційних і метастатичних процесах [20]. Він синтезується на плазматичній мембрані ендотеліальних клітин через 4–6 годин після впливу фактора некрозу пухлини α , інтерферону γ та інтерлейкіну-1. Е-селектин бере участь в ініціації адгезії активованих лейкоцитів до ендотеліоцитів у зоні запалення [11]. Основне біологічне значення Е-селектину полягає в адгезії попередників ендотеліальних клітин, що сприяє формуванню капілярів, а також залученні лейкоцитів у вогнищі запалення та здійсненні повільного ролінгу нейтрофілів по верхній активованих ендотеліальних клітин [22].

Е-селектин є широковідомим маркером ендотеліальної дисфункції. Протягом пандемії COVID-19 розглядається вченими як потенційний маркер тяжкості захворювання та судинних розладів. У публікації А. Oliva та співавт. (2021) описали одноцентрове дослідження 100 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, у яких визначали рівень Е-селектину. Рівень цього маркера >33 нг/мл, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <200$ і $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 200\text{--}300$ були суттєво пов'язані з підвищеним ризиком госпіталізації до відділення інтенсивної терапії. Значення Е-селектину значно корелювало з кількістю нейтрофілів ($R=0,32$, $p=0,001$) і кількістю днів від появи симптомів до госпіталізації ($R=0,28$, $p=0,004$). Це стало підставою для пропозиції авторів вважати Е-селектин предиктором тяжкості COVID-19 і прогностичним маркером для госпіталізації пацієнтів із COVID-19 до відділення інтенсивної терапії [15].

В іншому ретроспективному дослідженні із залученням 103 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, які увійшли до основної групи, і 50 здорових осіб контрольної групи досліджували рівень sP-селектину, sE-селектину та sL-селектину за допомогою методики ELISA. Пацієнти основної групи були поділені на дві групи — з тромбозом і без. Вищі рівні досліджуваних типів селектину були виявлені в пацієнтів з COVID-19 порівняно з контрольною групою ($5,86 \pm 1,72$ нг/мл проти $2,51 \pm 0,81$ нг/мл; $50 \pm 8,57$ нг/мл проти $23,96 \pm 6,31$ нг/мл і $4,66 \pm 0,83$ нг/мл проти $2,95 \pm 0,66$ нг/мл для sP-селектину, sE-селектину та sL-селектину, відповідно). Також у пацієнтів з тромбозом був виявлений значно вищий рівень маркерів порівняно з пацієнтами, у яких не розвинувся тромбоз. Вчені виявили кореляцію селектинів із поточними лабораторними біомаркерами тяжкості захворювання. При sP-селектині

$\geq 3,2$ нг/мл, sE-селектині $\geq 32,5$ нг/мл і sL-селектині $\geq 3,6$ нг/мл тромбоз можна було передбачити з 97,1%, 97,6% і 96,5% чутливістю. Е-селектин показав кращу клінічну ефективність як біомаркер судинного запалення та виникнення тромбозу порівняно з іншими видами селектинів. Автори дійшли висновку, що дослідження рівня розчинних селектинів у пацієнтів із COVID-19 може допомогти передбачити розвиток тромбозу і є потенційно корисним для ідентифікації пацієнтів, які потребують профілактичних антикоагулянтів [26].

Якщо визначення Д-димеру та протромбінового індексу (ПТИ) є поширеними в діагностичному алгоритмі COVID-19 і свідчать про залучення ендотелію до патологічного процесу судинної ланки в патогенезі COVID-19, то застосування Е-селектину в діагностиці та прогнозуванні тяжкості COVID-19 у дітей є недостатньо дослідженим напрямом. У даному дослідженні вирішено вивчити рівень Е-селектину в дітей з COVID-19 та дослідити можливість кореляції з проявами ураження серцево-судинної системи.

Мета дослідження — оцінити діагностичне та прогностичне значення маркера Е-селектину щодо ураження серцево-судинної системи в дітей з COVID-19.

Матеріали та методи дослідження

Дизайн дослідження — когортне, обсерваційне, ретроспективне, моноцентрове дослідження.

Усього за період 2020–2022 рр. ретроспективно досліджено 945 випадків лабораторно підтвердженого COVID-19 за допомогою методу полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) у дітей віком від 1 місяця до 18 років, які проходили стаціонарне лікування в КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня» (КНП «КМДКІЛ»), Україна.

Серед них, для проведення когортного, обсерваційного, ретроспективного дослідження, у 88 пацієнтів у комплексі рутинних загальноклінічних обстежень визначено рівень Е-селектину. Завіковими групами поділено дітей на 4 основні категорії: від народження до 12 місяців, від 1 до 6 років, від 6 до 10 років та від 10 до 18 років. Також обстежувану когорту поділено на дві групи за перебігом захворювання: основна, до якої увійшли 42 пацієнти з ускладненим перебігом COVID-19; контрольна — 46 пацієнтів з неускладненим перебігом захворювання. У роботі враховано дані

Таблиця 1

Віково-статеву характеристику груп дослідження, абс. (%)

Критерій	Контрольна група (n=46)	Основна група (n=42)	P
<i>Вік</i>			
Від 0 до 12 місяців	23 (50)	7 (16,7)	p<0,001
Від 1 до 6 років	16 (34,8)	13 (30,9)	p=0,7
Від 6 до 10 років	3 (6,5)	6 (14,3)	p=0,23
Від 10 до 18 років	4 (8,7)	16 (38,1)	p=0,002
<i>Стать</i>			
Хлопчики	25 (54,3)	22 (52,4)	p=0,8
Дівчатка	21 (45,7)	20 (47,6)	p=0,8

інструментального дослідження ЕКГ, скарги пацієнтів та клінічні симптоми.

Під час комплексного обстеження хворих протягом 1 доби перебування в стаціонарі зібрано сироватку крові пацієнтів для її подальшого дослідження на рівень Е-селектину методом імуноферментного аналізу (ІФА). Застосовано набір «Human E-selectin, SELE, BT-Lab Kit» із робочим діапазоном вимірювань 0,1–40 нг/мл і чутливістю 0,055 нг/мл.

Критерії залучення до дослідження: діти віком до 18 років, що проходили стаціонарне лікування та мали лабораторно підтверджений COVID-19. До дослідження не залучено пацієнтів віком від 18 років, які мали іншу інфекційну патологію, не підтверджений або спростований діагноз COVID-19, вроджені або супутні ураження з боку серцево-судинної системи.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Дослідження схвалено Локальним етичним комітетом КНП «КМДКІЛ». Письмова згода пацієнтів не передбачалася, оскільки дослідження носить ретроспективний характер і використовує дані рутинної медичної документації.

Використано статистичні, аналітичні методи та метод емпіричного дослідження. Для проведення статистичної обробки персональні дані пацієнтів не застосовано. Для розрахунку отриманих результатів використано статистичну програму «Statistical software EZR v. 1.54». Визначено медіану (М) і стандартне відхилення (SD). Достовірність різниці між непараметричними показниками визначено за допомогою критерію Хі-квадрат. Достовірною прийнято різницю при значенні похибки $p < 0,05$. Також проведено інтервальну оцінку розподілу, застосовано W-критерій Вілкоксона та визначено прогностичне значення маркера, розрахувавши відношення шансів.

Результати дослідження та їх обговорення

У таблиці 1 наведено віково-статеві показники груп дослідження. За результатами дослідження, не спостерігалось суттєвої різниці за гендерною характеристикою між пацієнтами груп ускладненого та неускладненого перебігу ($p=0,8$).

За віковою структурою (табл. 1) у контрольній групі переважали пацієнти віком до 12 місяців — 23 (50%), $p < 0,001$. В основній когорті пацієнтів з ускладненим перебігом превалювали діти віком від 10 до 18 років — 16 (38,1%) випадків. Вікова група від 6 до 10 років була найменш чисельною — 3 (6,5%) пацієнти в контрольній групі та 6 (14,3%) дітей в основній. Під час порівняння контрольної та основної груп найбільш значущим виявився вік дітей від народження до 12 місяців (50% в основній проти 17,7% у контрольній групах), $p < 0,001$, та підлітки (8,7% в основній групі проти 38,1% в контрольній), $p = 0,002$. Усі діти були виписані із поліпшенням стану, летальних випадків серед груп дослідження не було.

Для діагностування серцево-судинних уражень у 571 (60,4%) випадку серед усіх 945 пацієнтів із COVID-19 проведено ЕКГ. Детальну структуру знахідок наведено на рисунку 1.

Серед 571 випадку проведеної ЕКГ зміни відмічалися у 402 (70,5%) пацієнтів, $p < 0,001$. Найчисленнішою знахідкою була неповна блокада правої ніжки пучка Гіса — у 142 (24,9%) дітей. Наступною за популярністю була синусова тахікардія — у 134 (23,5%) пацієнтів. Також у хворих фіксувалася синусова аритмія в 65 (11,4%) випадках та брадикардія у 28 (4,9%) випадках. У 23 (4%) дітей спостерігалось підвищення біопотенціалів правого шлуночка і у 10 (1,8%) — вільна рідина в порожнині перикарда.

Серед досліджуваної когорти, у якої визначали рівень Е-селектину, ЕКГ проведено

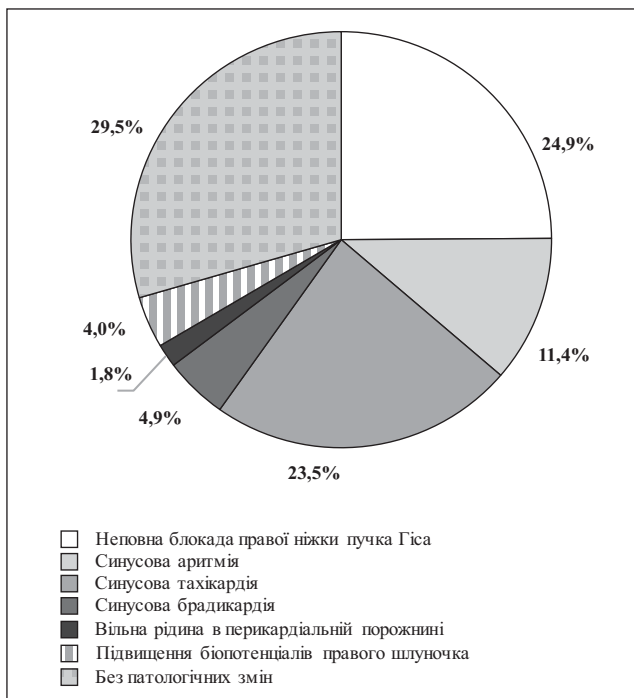


Рис. 1. Результати ЕКГ у дітей з COVID-19

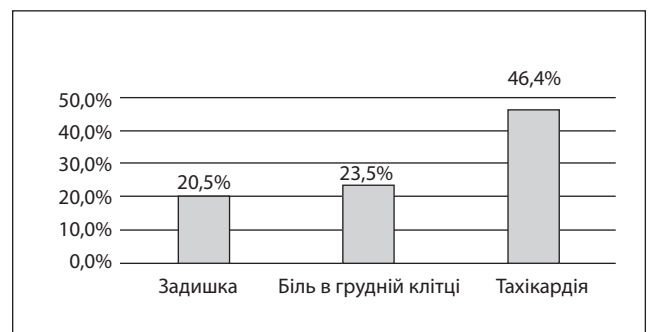


Рис. 2. Симптоми ураження серцево-судинної системи в дітей з COVID-19

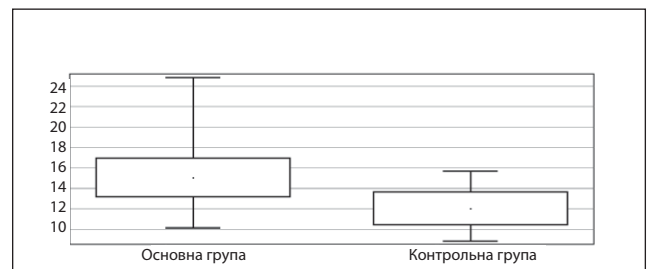


Рис. 3. Інтервальна оцінка середнього значення рівня Е-селектину в сироватці крові дітей з COVID-19 (вказані медіана, стандартне відхилення, 95% ДІ)

в 53 (60,2%) із 88 випадків. У структурі виявлених змін переважали синусова тахікардія (у 18 (33,9%) пацієнтів) та неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (у 13 (24,5%) дітей). Найменш чисельними виявилися брадикардія та аритмія (по 2 (по 3,8%) випадки, відповідно) та підвищення біопотенціалів правого шлуночка (в 1 (1,9%) дитини). Вікова норма без патологічних змін фіксувалася в 17 (32%) пацієнтів.

Симптоми з боку серцево-судинної системи спостерігались у 28 (31,8%) випадках ($p < 0,001$) серед 88 пацієнтів із досліджуваної когорти. Їхню структуру наведено на рисунку 2.

Серед симптомів ураження серцево-судинної системи в дітей з COVID-19 переважала тахікардія (у 13 (46,4%) пацієнтів). Наступним за чисельністю був біль у грудній клітці (у 8 (28,6%) дітей). Задишка турбувала 7 (25%) пацієнтів, $p < 0,001$.

Для виконання статистичного розрахунку з метою порівняння основної та контрольної груп проаналізовано інтервальну оцінку Е-селектину в пацієнтів із COVID-19 обох груп. Результати наведено в таблиці 2.

Робочий діапазон вимірювань для Е-селектину становить 0,1–40 нг/мл, проте виробни-

ки цього набору наголошують, що всі значення є індивідуальними та мають оцінюватися в комплексі з результатами інших лабораторних та інструментальних показників.

За даними розрахунків, у пацієнтів контрольної групи Е-селектин спостерігався на рівні $12,02 \pm 1,7$ нг/мл, тоді як у дітей основної групи показник був вищим — $15,04 \pm 1,9$ нг/мл. Ці дані також наведено на рисунку 4. Порівняння центральних тенденцій для двох незалежних вибірок за W-критерієм Вілкоксона, центральні тенденції відрізняються на рівні значущості $p = 0,034$.

Відповідно до проведеної інтервальної оцінки рівня біомаркера, у пацієнтів основної групи спостерігалися вищі показники Е-селектину порівняно з пацієнтами групи контролю, $p = 0,034$ (рис. 3). Отримані результати показали, що в пацієнтів з ускладненим перебігом COVID-19 спостерігався достовірно вищий рівень Е-селектину порівняно з дітьми, у яких був перебіг хвороби без ускладнень.

Серед дітей досліджуваної когорти рівень маркера Е-селектин варіював від 0,61 нг/мл до 33,3 нг/мл. Проте навіть у пацієнтів із підвищеним рівнем досліджуваного маркера

Інтервальна оцінка маркера Е-селектину в пацієнтів із COVID-19

Таблиця 2

Показник	Група	Me±SD	Мінімум	Максимум	Лівий (95% ДІ)	Правий (95% ДІ)
Е-селектин	контрольна	12,02±1,7	0,61	31,3	8,9	15,7
	основна	15,04±1,9	4,7	33,3	10,2	24,8

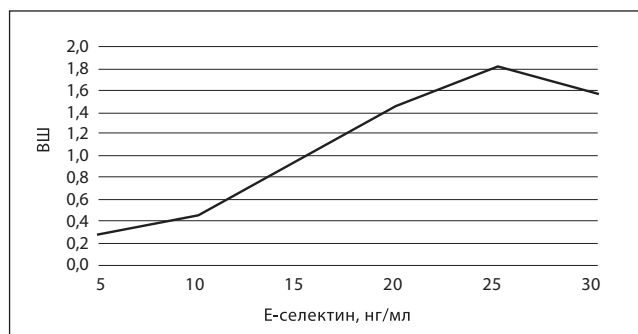


Рис. 4. Прогностичне значення Е-селектину щодо розвитку симптомів ураження серцево-судинної системи при COVID-19 у дітей

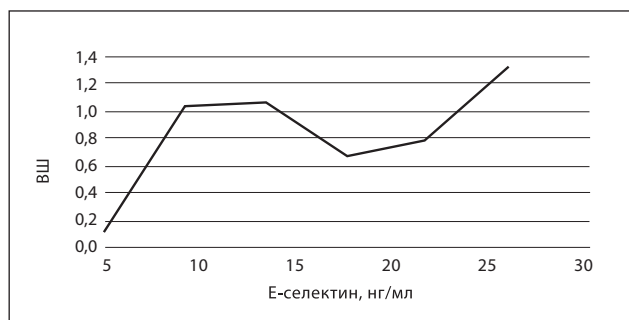


Рис. 5. Прогностичне значення Е-селектину щодо розвитку змін на ЕКГ у дітей з COVID-19

клінічні симптоми ураження серцево-судинної системи спостерігались не в кожному випадку. Ми припустили існування залежності між рівнем Е-селектину та ризиком появи клінічних симптомів із боку серцево-судинної системи. Для перевірки цієї гіпотези визначили відношення шансів (ВШ) для діапазонів значень Е-селектину, крокуючи інтервалами по 5 нг/мл. Результати наведено на рисунку 4.

За наведеними на рисунку 4 даними, значення показника Е-селектину вище 10 нг/мл має пряму залежність зі значенням ВШ. Це дає підстави вважати, що зростання рівня маркера асоціюється з підвищенням ризику появи клінічних симптомів ураження серцево-судинної системи ($p < 0,05$).

Враховуючи отримані результати ЕКГ у дітей, вирішено перевірити наявність зв'язку між змінами на кардіограмі та рівнем Е-селектину в сироватці пацієнтів. Для перевірки цієї гіпотези також визначено ВШ для діапазонів значень Е-селектину, крокуючи інтервалами по 5 нг/мл. Результати наведено на рисунку 5.

У результаті розрахунку ВШ прогностичного значення Е-селектину щодо розвитку змін при інструментальному дослідженні на ЕКГ (рис. 5) виявлено тенденцію до підвищення ризику розвитку патологічних змін на кардіограмі в дітей при значенні показника Е-селектину вище 10 нг/мл ($p < 0,1$). Незначне зниження ВШ на рівні Е-селектину 20–25 нг/мл пов'язано з недостатнім розміром досліджуваної вибірки пацієнтів. Незважаючи на це, пряма тенденція візуалізується, але проведення подальшого аналізу зі збільшенням кількості пацієнтів поліпшить даний статистичний результат.

Далі наведено клінічний випадок ураження серця в дитини з COVID-19, який спостерігався в період спалаху пандемії.

Клінічний випадок

Дитина, віком 6 років, госпіталізована до КНП «КМДКІЛ» зі скаргами на лихоманку до $39,3^{\circ}\text{C}$, збільшення лімфатичних вузлів, висип, біль при ходьбі у правій нозі, нездужання, зниження апетиту.

З анамнезу захворювання відомо, що дитина захворіла за дві доби до госпіталізації, коли почав турбувати біль у шиї та мати помітила збільшений лімфовузол зліва. Сімейний лікар встановив гостру респіраторну вірусну інфекцію. Наступного дня з'явився висип на стопах і долонях, підвищилася температура до фебрильних цифр, почав турбувати біль у правому гомілковостопному суглобі при ходьбі, викликано бригаду екстреної медичної допомоги, дитину доставлено у стаціонар. Анамнез життя не обтяжений.

На момент госпіталізації встановлено діагноз «Ентеровірусна інфекція із синдромом екзантеми (B08.4), шийний лімфаденіт (L04.0), міозит (M79.1)».

Стан пацієнта на момент госпіталізації (3-тя доба хвороби) — середнього ступеня тяжкості. Шкіра та слизові бліді, на долонях і стопах — плямистий висип, на лівій стопі — 2 елементи висипу вузликового характеру, слизова оболонка ротогорла яскраво гіперемійована, на твердому піднебінні — енантема (везикули). Язик сухий, обкладений білим нальотом. Шийні лімфовузли збільшені зліва $2,5 \times 3,0$ см — щільно-еластичні, нерухомі, болючі при пальпації, спаяні між собою. Носове дихання не утруднене, виділення з носових ходів відсутні. Аускультативно дихання жорстке. Тони серця звучні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний. Печінка біля реберного краю, селезінка не пальпуються. Фізіологічні відправлення — у нормі. Неврологічний статус — без особливостей. Суглоби

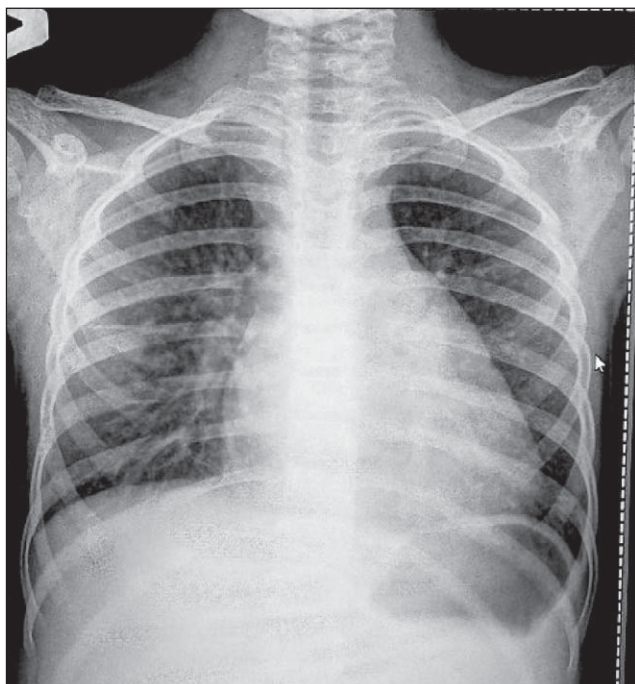


Рис. 6. Рентгенографія органів черевної порожнини пацієнта на 7-му добу хвороби

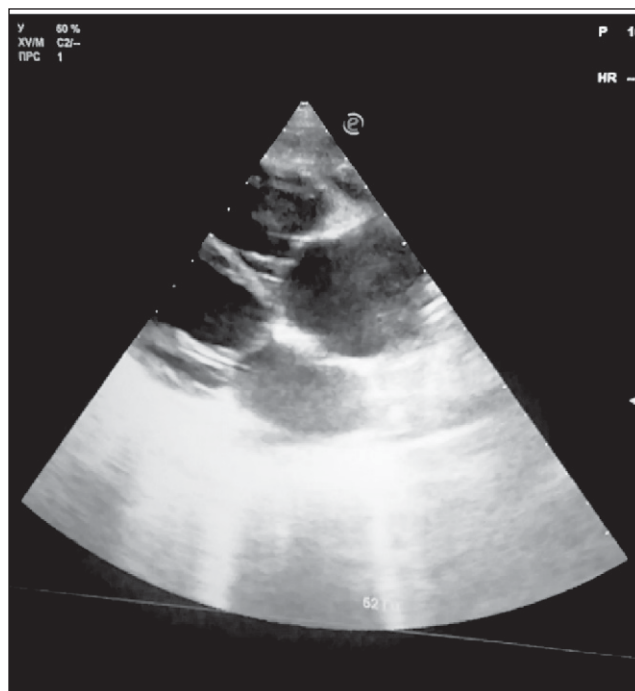


Рис. 7. Гострий дифузний міокардит зі зниженою систолічною функцією обох шлуночків

при огляді звичайні, набряку не відмічається, але при ходьбі дитина скаржиться та біль у правому гомілковостопному суглобі.

У стаціонарі дитину обстежено згідно з чинними клінічними настановами та протоколами. Серед результатів проведених обстежень у загальному аналізі крові виявлено підвищення рівня лейкоцитів ($WBC = 12,1 \times 10^9/\text{л}$) і зсув лейкоцитарної формули ліворуч (паличкоядерні — 24%, сегментоядерні — 59%); рівень Е-селектину становив 31,3 нг/мл; СРБ — >6 мг/л.

Результати аналізу сечі, біохімічного аналізу крові (печінкові, ниркові проби, протеїнограма, коагулограма, електроліти, прокальцитонін, глюкоза крові) — у межах норми. Експрес-тест (на момент госпіталізації) — антитіл до SARS-CoV-2 не виявлено. ПЛР назофарингеального мазка на COVID-19 (на момент госпіталізації) — РНК SARS-CoV-2 не виявлено. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини виявлено Ехо-ознаки збільшення печінки на 3 см. При УЗД шиї виявлено ознаки двобічного лімфаденіту.

На 7-му добу хвороби проведено рентгенографію органів черевної порожнини. У результаті в середній частці правої легені (проекція S5) виявлено ділянку ущільнення по типу консолідації. В інших відділах легень — без грубих вогнищево-інфільтративних змін. Легеневий малюнок виражено посилений за рахунок інтер-

стиційних змін. Правий купол діафрагми дещо сплюснений. Тінь серця розширена (рис. 6).

Протягом наступних діб (4–6-та доба хвороби) стан пацієнтки залишався середньотяжким. Дівчинка продовжувала фебрильно лихоманити, зберігався інтоксикаційний синдром, висип збільшився, на підшвах та долонях — суцільна еритема, плямиста з геморагічним компонентом на ліктях, плечах, шиї та животі, у загальному аналізі крові наростав лейкоцитоз.

З 7-ї доби хвороби стан погіршився за рахунок вираженого інтоксикаційного синдрому, синдрому екзантеми, дихальної недостатності, шийного лімфаденіту. У зв'язку з цим дитину переведено до відділення реанімації та інтенсивної терапії.

На 8-му добу захворювання загальний стан дитини був у край тяжкий, обумовлений серцевою недостатністю та інтоксикаційним синдромом на тлі основного захворювання. Рівень свідомості за шкалою Глазго (ШКГ) — 14 балів (E4V4M6) — помірне оглушення. Дитина млява. Положення в ліжку вимушене, напівсидяче. Скарги на біль у правому підбер'ї. Температура тіла — $37,5^\circ\text{C}$. Шкіра бліда, тепла на дотик, на шкірі стоп та долонях — суцільна еритема, поліморфна з геморагічним компонентом на ліктях, плечах, шиї та животі. Язик помірно вологий, обкладений білим нальотом. Слизова оболонка ротоглотки дещо гіперемійова-

на, залишки афту на піднебінні і слизовий щік. Мікроциркуляція не порушена. Дихання самостійне, з участю допоміжної мускулатури в акті дихання, SpO_2 при диханні атмосферним повітрям — 90–92%, частота дихання — 44–56/хв, при потоку O_2 4л/хв, SpO_2 — 98%, частота дихання — 45–55/хв. Аускультативно дихання жорстке, ослаблене в нижніх відділах справа, хрипи не вислуховуються. Тони серця дещо приглушені, ритмічні. Системна гемодинаміка стабільна. Частота серцевих скорочень — 120/хв, артеріальний тиск — 85/46 мм рт. ст.

За даними ехокардіографії в пацієнтки (рис. 7): гострий дифузний міокардит зі зниженою систолічною функцією обох шлуночків (фракція викиду — 35%). Двосторонній плеврит. Коронарні артерії на момент огляду — без особливостей. Скоротливість правого шлуночка помірно знижена. У перикарді — мінімальна кількість рідини.

На 9-ту добу хвороби методом ІФА виявлено позитивні IgM та IgG до SARS-CoV-2, у динаміці — наростання титру антитіл до SARS-CoV-2.

Враховуючи скарги, анамнез хвороби, дані огляду, клінічну картину міокардиту, полісерозиту, вираженого інтоксикаційного синдрому, наростання лейкоцитозу, дані лабораторних (позитивні IgM, IgG до SARS-CoV-2) та інструментальних досліджень, встановлено діагноз «Мультисистемний запальний синдром пов'язаний з COVID-19. Гострий дифузний міокардит зі зменшеною систолічною функцією обох шлуночків (фракція викиду — 35%). Позагоспітальна правобічна пневмонія, двосторонній плеврит, дихальна недостатність І ст. Ентеровірусна інфекція із синдромом екзантеми. Шийний лімфаденіт. Анемія І ст.».

Пацієнтці призначено таке лікування: антибіотикотерапію - цефтріаксон (5 діб), меропенем (5 діб), ванкоміцин (5 діб); імуноглобулін людський для внутрішньосудинного введення однократно (1 г/кг); глюкокортикостероїди — метилпреднізолон (27 діб); антикоагулянтну терапію — еноксапарин (3 доби); ціль-орієнтовну інфузійну терапію; симптоматичну та ситуаційну терапію.

На тлі проведеного лікування стан пацієнта поліпшився, дитину виписано зі стаціонару на 29-ту добу хвороби для подальшого долікування та спостереження кардіолога за місцем проживання.

Обговорення. Роботу присвячено дослідженню рівня Е-селектину та пошуку діагностичного й прогностичного значення маркера щодо ураження серцево-судинної системи у дітей з COVID-19.

Застосування біомаркерів при COVID-19 у дітей є малодослідженим напрямом, враховуючи відсутність специфічних методів, які могли б визначити ймовірну небезпеку щодо певних органів і систем та завчасно спрогнозувати ризик ураження.

Одними з потенційно корисних маркерів є селектини. За багато років їхнє значення задокументовано в діагностиці серцево-судинних патологій, зокрема при тромбозі, атеросклерозі, ішемічних ушкодженнях та інших судинних дисфункціях [12,17]. Е-селектин посідає особливе місце в патогенетичній ланці розвитку серцево-судинних хвороб. Зважаючи на це, нами вирішено дослідити його значущість у розвитку серцево-судинної дисфункції при COVID-19. Припущено, що зростання маркера Е-селектину асоціюватиметься з вищою частотою серцево-судинних проявів COVID-19.

Дані щодо доцільності застосування Е-селектину при COVID-19 у літературі на цей час доволі обмежені. У когортному дослідженні D.M. Smadja та співавторів (2020) підтвердили залучення ендотеліальної дисфункції в патогенезі COVID-19. Вони обстежили 40 пацієнтів із COVID-19, які проходили стаціонарне лікування. Половина пацієнтів були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії, у них частіше спостерігали лімфопенію, зниження SpO_2 і підвищення рівня Д-димеру, СРБ і креатиніну. Рівень розчинного Е-селектину в цих пацієнтів був значно підвищений ($p=0,009$) [19]. Ці результати корелюють із нашою роботою. У наведеному нами клінічному випадку дитини з тяжкою формою COVID-19, що супроводжувалася мультисистемним запальним синдромом і міокардитом, також спостерігався підвищений рівень Е-селектину, СРБ та зниження SpO_2 . Оскільки розвиток цієї патології асоційований із синдромом активації макрофагів, коагулопатією та судинною дисфункцією, визначення Е-селектину має важливе діагностичне значення в оцінці ендотеліального ураження.

В іншому обсерваційному дослідженні автори дослідили маркери пошкодження ендотелію в тяжкохворих із COVID-19 для визначення зв'язку ендотеліопатії зі смертністю пацієнтів. До дослідження залучили 38 важкохворих

пацієнтів із COVID-19, 10 з яких померли у відділенні інтенсивної терапії. Вчені вивчили ендотеліальні біомаркери, що включали розчинний Е-селектин, Р-селектин, ангіопетин 1 і 2 (Ang-1 і Ang-2 відповідно), розчинну молекулу міжклітинної адгезії 1 (sICAM-1), фактор росту ендотелію судин, розчинного ендотеліального судинного ендотелію (VE)-кадгерину та фактор фон Віллебранда. Рівні Е-селектину, Р-селектину, Ang-2 і sICAM-1 були значно підвищені в пацієнтів, захворювання у яких завершилося летально, порівняно з тими, хто одужав, а також були пов'язані з вищою ймовірністю смертності за аналізом Каплана-Мейєра. Прогностичні значення Е-селектину, Ang-2 і sICAM-1 за даними ROC-кривих були більшими за 0,85. Тому автори припустили, що підвищення рівня цих маркерів у пацієнтів із COVID-19 може бути предиктором смертності [24]. У нашій роботі були відсутні критичні пацієнти, хоча рівень Е-селектину був вищий у групі хворих із тяжкою формою COVID-19 порівняно з пацієнтами з неускладненим перебігом ($15,04 \pm 1,9$ нг/мл проти $12,02 \pm 1,7$ нг/мл, $p=0,034$).

У своїй роботі ми оцінили прогностичне значення Е-селектину щодо розвитку симптомів ураження серцево-судинної системи при COVID-19 у дітей та змін при інструментальному дослідженні, зокрема на ЕКГ. Аналогічні роботи в літературі відсутні. Проте дещо схоже дослідження щодо кореляції маркера з результатами інструментальних досліджень опубліковано A.L.M. Eikendal та співавт. (2018), вчені оцінили наявність зв'язку Е та Р-селектину зі змінами артеріальної стінки на магнітно-резонансній томографії у випадковій вибірці молодих осіб для прогнозування ймовірності серцево-судинних патологій у майбутньому. У результаті перехресного когортного дослідження рівні циркулюючого Р-селектину та Е-селектину були позитивно пов'язані з товщиною стінки аорти та швидкістю пульсової хвилі

в судинах, що підтверджує роль молекул адгезії ендотеліальних клітин у розвитку серцево-судинних уражень [6].

Отже, нашу роботу слід інтерпретувати з урахуванням певних обмежень. Це – ретроспективне дослідження, виконане на базі одного центру. Розмір вибірки недостатньо великий для більш точної інтерпретації ВШ прогностичного значення Е-селектину щодо розвитку змін при ЕКГ, хоча виявлено тенденцію до підвищення ризику розвитку патологічних змін при значенні Е-селектину вище 10 нг/мл ($p<0,1$). Ще одним фактором є дослідження маркера лише на початку госпіталізації, а не під час усього перебігу захворювання, що не дає змоги оцінити його рівень у динаміці. Окрім вищезгаданих обмежень, дуже мало даних про зв'язок між Е-селектином і COVID-19, а також відсутні дослідження, які вивчають зв'язок між маркером та симптомами хвороби і проявами ураження серцево-судинної системи в дітей.

Таким чином, цим дослідженням прагнули поліпшити розуміння патогенетичних аспектів COVID-19 та запропонувати можливий клінічний маркер, що допоможе передбачити виникнення уражень серцево-судинної системи в дітей з COVID-19.

Висновки

За результатами наведеної роботи виявлено діагностичне та прогностичне значення маркера Е-селектину в дітей з COVID-19 щодо проявів ураження серцево-судинної системи в дітей з COVID-19. Зростання рівня Е-селектину вище 10 нг/мл асоціюється з достовірним підвищенням ризику появи клінічних симптомів ураження серцево-судинної системи ($p<0,05$) та об'єктивних змін при ЕКГ ($p<0,1$).

Фінансування. Роботу проведено за рахунок ресурсів авторів проекту.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. (2020). Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. Clin. Rheumatol. 39: 2529–2543. doi: 10.1007/s10067-020-05275-1.
2. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E et al. (2020). COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. J Am Coll Cardiol. 75: 2950–2973.
3. Centers for Disease Control and Prevention. (2023). Health Department–Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States. URL: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>.
4. Colantuoni A, Martini R, Caprari P et al. (2020). COVID-19 Sepsis and Microcirculation Dysfunction. Frontiers in Physiology. 11: 747. doi: 10.3389/fphys.2020.00747.
5. Dong Y, Mo X, Hu Y et al. (2020). Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. Pediatrics. URL: <https://www.access-covid.com/blog-posts-english/epidemiological-characteristics-of-2143-pediatric-patients-with-2019-coronavirus-disease-in-china>.
6. Eikendal ALM, Bots ML, Gohar A et al. (2018). Circulating levels of P-selectin and E-selectin relate to cardiovascular magnetic resonance-derived aortic characteristics in young adults from the general population, a cross-sectional study.

- J Cardiovasc Magn Reson. 20: 54. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0473-8>.
7. Eric Yuk Fai Wan et al. (2023). Association of COVID-19 with short- and long-term risk of cardiovascular disease and mortality: a prospective cohort in UK Biobank. *Cardiovascular Research*. 195; 8: 1718–1727. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac195>.
8. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. (2020). Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 5: 1–8. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
9. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K et al. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 26: 1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
10. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Sawatis K, et al. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 116 (10): 1666–1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
11. Huang RB, Eniola-Adefeso O. (2012). Shear stress modulation of IL-1 β -induced E-selectin expression in human endothelial cells. *PLoS One*. 7 (2): e31874. doi: 10.1371/journal.pone.0031874.
12. Khodabandehlou K, Masehi-Lano J, Poon C, Wang J, Chung EJ. (2017). Targeting cell adhesion molecules with nanoparticles using in vivo and flow-based in vitro models of atherosclerosis. *Exp Biol Med* (Maywood). 242 (8): 799–812. doi: 10.1177/1535370217693116.
13. Khodak LA, Ohienko VI, Bilokonova LA, Deyneka NH. (2020). Osoblyvosti novoyi koronavirusnoyi infektsiyi COVID-19 u ditey. *Infektsiyni khvoroby*. 4 (102): 41–47. [Ходак ЛА, Огієнко ВІ, Білоконова ЛА, Дейнека НГ. (2020). Особливості нової коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей. *Інфекційні хвороби*. 4 (102): 41–47]. doi: 10.11603/1681-2727.2020.4.11895.
14. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ et al. (2020). Guidance for cardiac electrophysiology during the coronavirus (COVID-19) pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Heart Rhythm*. S1547–5271: 30289–30297.
15. Oliva A, Rando E, Al Ismail D, De Angelis M, Cancelli F et al. (2021). Role of Serum E-Selectin as a Biomarker of Infection Severity in Coronavirus Disease 2019. *J Clin Med*. 10 (17): 4018. doi: 10.3390/jcm10174018.
16. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM, Perez-Reviriego AA. (2020). Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: a systematic review. *World J Clin Cases*. 8: 5250–5283. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5250.
17. Schutzman LM, Rigor RR, Khosravi N, Galante JM, Brown IE. (2019). P-selectin is critical for de novo pulmonary arterial thrombosis following blunt thoracic trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 86 (4): 583–591. doi: 10.1097/TA.0000000000002166.
18. Simpson M, Collins C, Nash DB, Panesar LE, Oster ME. (2020). Coronavirus disease 2019 infection in children with pre-existing heart disease. *J Pediatr*. 227: 302–307.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.069.
19. Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, Yatim N, Boussier J et al. (2020). Angiotensin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. *Angiogenesis*. 23 (4): 611–620. doi: 10.1007/s10456-020-09730-0.
20. Smith CW. (2008). Adhesion molecules and receptors. *J Allergy Clin Immunol*. 121 (2): S375–S379: quiz S414. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.030.
21. Son MB, Friedman K, Fulton DR, Kaplan SL, Sundel R et al. (2023). COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. *UptoDate*. URL: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis#disclaimerContent>.
22. Sundt P, Pospieszalska MK, Cheung LS, Konstantopoulos K, Ley K. (2011). Biomechanics of leukocyte rolling. *Biorheology*. 48 (1): 1–35. doi: 10.3233/BIR-2011-0579.
23. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 395 (10234): 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
24. Vassiliou AG, Keskinidou C, Jahaj E, Gallos P, Dimopoulou I et al. (2021). 23 ICU Admission Levels of Endothelial Biomarkers as Predictors of Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients. *Cells*. 10 (1): 186. doi: 10.3390/cells10010186.
25. Voronkov LH, Ryabenko DV. (2021). Urazhennya sertsya, pov'yazani z COVID-19: diahnostyka ta likuvannya. *Zdorov'ya Ukrainy XXI storichchya*. 7 (500): 13–14. [Воронков ЛГ, Рябенко ДВ. (2021). Ураження серця, пов'язані з COVID-19: діагностика та лікування. *Здоров'я України XXI сторіччя*. 7 (500): 13–14].
26. Watany MM, Abdou S, Elkolaly R et al. (2022). Evaluation of admission levels of P, E and L selectins as predictors for thrombosis in hospitalized COVID-19 patients. *Clin Exp Med*. 22: 567–575. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00787-9>.
27. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE et al. (2020). PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 324: 259–269. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
28. World Health Organization. (2023). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/>.
29. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. (2021). COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 56: 837–848. doi: 10.1002/ppul.25245.
30. Ye Q, Wang B, Mao J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 80: 607–613.

Відомості про авторів:

Серякова Ірина Юріївна — асистент каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23;

тел. (044) 483-74-62. 0000-0002-2793-6584.

Крамарьов Сергій Олександрович — д.мед.н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23;

тел. (044) 483-74-62. 0000-0003-2919-6644.

Євтушенко Віталій Вячеславович — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23;

тел. (044) 483-74-62. 0000-0002-6610-8394.

Криція Наталія Сергіївна — к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23;

тел. (044) 483-74-62. 0009-0006-5079-0292.

Шадрін Валерій Олександрович — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23;

тел. (044) 483-74-62. 0009-0001-1228-9484.

Воронов Олександр Олександрович — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23;

тел. (044) 483-74-62. 0009-0003-3637-9956.

Шпак Ірина Володимирівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23;

тел. (044) 483-74-62. 0009-0006-9375-1234.

Палатна Людмила Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23;

тел. (044) 483-74-62. 0009-0000-7118-508X.

Куракова Людмила Романівна — лікар КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня». Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-00-87.

Цимбаленко Анна Миколаївна — лікар КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня». Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23;

тел. (044) 483-00-87.

Стаття надійшла до редакції 15.06.2023 р., прийнята до друку 10.09.2023 р.

UDC 575.1/.2:613.25:616-008.9-074-053.2:57.088.7

A. Nikulina

Significance of the rs754635 variant of the cholecystokinin gene in the development of obesity in children

Dnipro State Medical University, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 17-23. doi 10.15574/SP.2023.133.17

For citation: Nikulina A. (2023). Significance of the rs754635 variant of the cholecystokinin gene in the development of obesity in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 17-23. doi 10.15574/SP.2023.133.17.

So far, the possible influence of single nucleotide variants (SNV) of the cholecystokinin (*CCK*) gene on the likelihood of developing obesity and metabolic disorders in children has not been demonstrated.

The aim of the study SNV associations of the *CCK* gene to predict the probability of obesity and personalize the development trajectory of various metabolic disorders associated with obesity in children.

Materials and methods. 252 obese children aged 6–18 years were examined. The main group ($n=152$) was represented by children with metabolically unhealthy obesity (MUO). The control group ($n=100$) consolidated of children with metabolically healthy obesity (MHO). Whole genome sequencing (CeGat, Germany) was performed in 31 children of the main and 21 children of the control group. Serum levels of interleukin-1 β were measured using a chemiluminescent immunoassay (CLIA) method, interleukin-6 — by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), Synevo, Ukraine.

Results. The G allele of SNV rs754635 of the *CCK* gene was significantly more frequent among children with both MHO ($t=10.93$; $p<0.05$) and MUO ($t=12.96$; $p<0.05$) compared to healthy individuals. The G allele of SNV rs754635 of the *CCK* gene was associated with basal hyperglycemia ($r=0.44$) and impaired carbohydrate tolerance ($r=0.33$) in the MHO phenotype and with the atherogenicity index of the lipid spectrum ($r=0.40$) and was inversely correlated with the level of high-density lipoproteins (HDL) ($r=-0.58$) in children with MUO phenotype, $p<0.05$.

Conclusions. The G allele SNV rs754635 of the *CCK* gene is associated with obesity and the development of metabolic disorders.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of parents or their guardians was obtained for conducting research. No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: cholecystokinin, analysis of single nucleotide gene variants, children, metabolically unhealthy obesity, metabolically healthy obesity.

Значення варіанта rs754635 гена холецистокініну в розвитку ожиріння в дітей

A. Нікуліна

Дніпровський державний медичний університет, Україна

На сьогодні не доведено впливу однонуклеотидних варіантів (single nucleotide variants — SNV) гена холецистокініну (cholecystokinin — *CCK*) на ймовірність розвитку ожиріння з метаболічними розладами в дітей.

Мета — вивчити асоціації SNV гена *CCK* для прогнозу ймовірності ожиріння та персоналізації траєкторії розвитку різних метаболічних розладів, пов'язаних з ожирінням у дітей.

Матеріали та методи. Обстежено 252 дитини віком 6–18 років з ожирінням. Основну групу ($n=152$) становили діти з метаболічно нездоровим ожирінням (metabolically unhealthy obesity — MUO). Контрольну групу ($n=100$) — діти з метаболічно здоровим ожирінням (metabolically healthy obesity — MHO). Проведено повногеномне секвенування («CeGat», Німеччина) у 31 дитини основної та 21 дитини контрольної групи. Рівень інтерлейкіну-1 β у сироватці крові визначено методом імунохемилюмінесцентного аналізу, інтерлейкіну-6 — методом імуноферментного аналізу, «Synevo», Україна.

Результати. G-алель SNV rs754635 гена *CCK* вірогідно частіше зустрічався в дітей як з МНО ($t=10.93$; $p<0.05$), так і з MUO ($t=12.96$; $p<0.05$) порівняно зі здоровими особами. G-алель SNV rs754635 гена *CCK* асоціювався з базальною гіперглікемією ($r=0.44$) і порушенням толерантності до вуглеводів ($r=0.33$) при фенотипі МНО та з індексом атерогенності ліпідного спектра ($r=0.40$) і обернено пропорційно корелював із рівнем ліпопротеїнів високої щільності ($r=-0.58$) у дітей з фенотипом MUO, $p<0.05$.

Висновки. Алель G SNV rs754635 гена *CCK* асоціюється з ожирінням і розвитком метаболічних порушень.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження затверджено місцевим комітетом із питань етики зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків або осіб, які їх замінюють. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: холецистокінін, аналіз варіантів однонуклеотидного гена, діти, метаболічно нездорове ожиріння, метаболічно здорове ожиріння.

Introduction

Obesity in children is a disease, the development of which depends on a variety of exogenous and endogenous factors. An increase in appetite, which leads to an excess intake of calories in the human body, is due

to the predominance of orexigenic over anorexigenic factors [37]. Cholecystokinin (cholecystokinin — *CCK*) is the first identified enteroendocrine satiety signal molecule that suppresses appetite activity [15]. *CCK* was first identified by A.C. Ivy, E. Oldberg [19] in 1928 in extracts of the jejunum as «highly purified secretin» (highly purified secretin — HPS),

inducing gallbladder contraction. Cholecystokinin is a member of a family of regulatory peptides with a conserved C-terminal amino acid sequence Trh-Met-Asp-Phe [40]. The *CCK* gene is located on the short arm of chromosome 3 (3p22.1) [6]. The primary translation product of the *CCK* gene is preprocholecystokinin, the molecule of which consists of 115 amino acid residues. After the signal peptide is truncated from preprocholecystokinin, procholecystokinin is formed. As a result of posttranslational transformations, CCK peptides of various lengths are formed from procholecystokinin: in endocrine cells — CCK-58, CCK-33, CCK-22, CCK-8 CCK-5; in neurons — CCK-8 and CCK-5. Thus, cholecystokinin is represented by several molecular forms, which are united by the presence of a C-terminal heptapeptide sequence. The predominant form of CCK in the human body is CCK-33 [42]. CCK peptides are predominantly secreted by type I neuroendocrine cells of the small intestinal mucosa and brain neurons. Also, CCK is expressed in the cells of some endocrine glands (corticotrophs and melanotrophs of the pituitary gland, C-cells of the thyroid gland, adrenal brain cells, pancreatic cells), in peripheral nerves; cortical and medullary cells of the kidneys, cardiomyocytes and immunocytes [11,40].

The main stimulus for CCK production is food, especially food rich in proteins (L-amino acids) and fats. CCK peptides realize their biological action through the activation of cholecystokinin A/1 receptors (CCKAR, CCK1R) of afferent neurons of the vagus nerve of the intestine; and B/2 (CCK B/2 receptor — CCKBR, CCK2R) neurons of the central nervous system. CCK peptides, by activating CCK1R afferent neurons of the vagus nerve of the intestine, transmit satiety signals to the hypothalamus, which leads to appetite suppression. Thus, CCK, acting as a satiety signal, activates the anorexigenic signaling pathway, preventing the development of obesity [6,39].

Activation of CCK1R also stimulates gallbladder contraction, pancreatic exocrine secretion, and insulin secretion from pancreatic β -cells of the islets of Langerhans; inhibits the secretion of gastric juice and suppresses gastric emptying. By activating CCK2R in the central nervous system, CCK peptides modulate the activity of the dopamine system, slow down the release of gamma-aminobutyric acid, increase the rate of neuronal excitation, predetermining various behavioral functions, including satiety, anxiety and phobia levels [30,33,35,42]. CCK peptides also

stimulate the secretion of calcitonin, glucagon, and in the kidneys can act as natriuretic peptides [40]. CCK peptides have different potency: the contractile effect induced by CCK-8 is approximately 10 times greater than that induced by CCK-33 [5].

Modifications of the C-terminal heptapeptide sequence reduce the affinity of CCK peptides for receptors, which impairs the efficiency of their binding and, as a result, prevents the development of biological effects. Reduced activity of CCK-induced excitation contributes to the development of obesity [5].

It has been established that single nucleotide variants (single nucleotide variant — SNV) of the *CCKAR* receptor gene are associated with the risk of developing obesity [31]. However, a possible effect of *CCK* gene SNV on the likelihood of developing obesity and metabolic disorders in children has not yet been demonstrated.

The *aim* of the research — to study SNV associations of the *CSK* gene to predict the probability of obesity and personalize the development trajectory of various metabolic disorders associated with obesity in children.

Materials and methods of the research

Study design: observational, analytical, longitudinal, cohort study [27].

At the Children's Endocrinology Department of the Communal Non-profit Enterprise «Dnipro City Clinical Hospital No. 9» of the Dnipro City Council, 252 children of the Caucasian group aged 6-18 years with a diagnosis of obesity were examined. To verify the diagnosis, the classification of obesity recommended in clinical practice was used: Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 254 of 27.04.2006 «Protocol for the provision of medical care to obese children» and Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1732 of 24.09.2022 About the approval of Standards medical assistance «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 (SBP) and diastolic blood pressure

(DBP) above the 90th percentile for a given age, gender and height [14].

Anthropometric data were measured by a nurse in the admission department, the child was in underwear and without shoes. Height (m) was measured using Heightronic Digital Stadiometer® to the nearest 0.01 m. Weight (kg) was measured using Tefal Bodysignal body composition analyzer (France). Waist circumference (WC), hip circumference (HC) was measured using a standardized anthropometric tape, measuring the circumference at the midpoint between the top of the iliac crest and the lower part of the lateral rib cage to the nearest 0.01 m. Body Mass Index (BMI) was converted to standardised BMI (BMI SDS) by means of the current World Health Organization (WHO) growth references [34].

SBP and DBP were measured using a digital oscillimetric device, Dinamap ProCare (GE Healthcare).

Inclusion criteria: children with polygenic obesity (BMI $\geq 97^{\text{th}}$ percentiles) 6–18 years old.

Exclusion criteria: monogenic and secondary forms of obesity; hereditary syndromes accompanied by obesity; diseases, the treatment of which requires the use of medications that affect the metabolism of carbohydrates and lipids; pregnancy.

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 electrochemiluminescent detection (ECLIA). 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 $>90^{\text{th}}$ percentile according to the percentile curves recommended by the Identification and prevention of Dietary – and lifestyle-induced health EFfects In Children and infantS (IDEFICS) consortium for the European population according to age and gender of the child [12,36].

To study lipid metabolism disorders, the level of high-density lipoproteins (HDL-C), low density lipoproteins (LDL-C) and triglycerides (TG) was determined by the enzymatic-colorimetric method using kits from Roche Diagnostics (Switzerland) on the analyzer Cobas 6000. Obese children were included in the main group with HDL-C ≤ 1.03 mmol/L or less than 10th percentile of the age norm or

an increase in ≥ 1.7 mmol/L or more than the 90th percentile of the age norm [13].

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

Molecular genetic testing. To study the contribution of CCK SNV variants to the formation of MUO, a molecular genetic examination was carried out using the method of new generation whole genome sequencing (NGS) according to the recommendations of The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [9] 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 CPro® Certified service provider platform.

Average amount of DNA (μg) in samples – 0.875. Library Preparation: Quantity used 50 ng. Library Preparation Kit: Twist Human Core Exome plus Kit (Twist Bioscience). Sequencing parameters: NovaSeq 6000; 2 \times 100 bp. QC values of sequencing, Q30 value: 96.07%.

Bioinformatics 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 [18]. 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 [17,25,26,28]. ABRA, version 2.18 and GenotypeHarmonizer 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 [8,32].

Reference sequence obtained from the National Center for Biotechnology Information RefSeq database [41].

Statistical analysis. Statistical analysis of the obtained results was carried out using a package of application programs Statistica 6.1

Table 1

Characteristics of SNV types of the *CCK* gene

SNV, ID	Position	GnomAD_maxPOP	Ref	Alt	Consequence	Base Change	CADD	RawScore	Clinical significance (ClinVar)
rs754635	42305131	NFE	C	G	5_prime_UTR_intronic	c*.-9G>C	3.98	0.08	No data

Notes: GnomAD_maxPOP — the frequency distribution of *CCK* mutations. NFE represent Non-Finnish European; Ref — reference allele; Alt — alternative allele; Consequence — functional consequence of the variation in relation to the transcript. The nucleotide change and position relative to the coding sequence of the affected transcript in HGVS nomenclature: c. CDS Position Reference Base > Alternative Base. Example: c.223A>T (c.* — interpretation for DNA coding sequence) [41]. This column is empty if the variant is intergenic; CADD — combined annotation dependent depletion.

Table 2

The frequency of occurrence of major and minor variants of SNV rs754635 of the *CCK* gene in children with different obesity phenotypes

SNV	The frequency of occurrence of major and minor options in healthy individuals (%) [22]		The frequency of occurrence of major and minor variants in patients with obesity (%)				The value of Student's t-test in Welch's modification		
	Allele C	Allele G	MHO		MUO		t ₁	t ₂	t ₃
			Allele C	Allele G	Allele C	Allele G			
rs754635	76.9	23.1	10	90	16	84	12.96*	10.93*	1.27

Notes: * — 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; t₁ — Student's test of significance by allele G, modified by Welch in the comparison groups MHO and healthy individuals; t₂ — Student's test of significance by allele G, modified by Welch in the comparison groups MUO and healthy individuals; t₃ — Student's test of significance by allele G, modified by Welch in the MUO and MHO comparison groups.

(No AGAR909E415822FA) with help 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 ones were taken into account connections (p<0.05).

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 (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.

Results of the research

As a result of complete genome sequencing in children with obesity, we identified only one SNV of the *CCK* gene, rs754635 (IVS1-7C>G). This SNV is located at the intron 1/exon 2 border of the *CCK* gene, which may lead to a change in the splicing mechanism [22].

The molecular genetic characterization of SNV rs754635 of the *CCK* gene is presented in Table 1.

Associations of SNV rs754635 *CCK* gene with obesity phenotypes in children. The frequency of occurrence of SNV rs754635 of the *CCK* gene in children with different obesity phenotypes is presented in Table 2.

According to the data obtained, obese children have a significantly higher frequency of the G allele compared to individuals with physiological body weight.

In children with the MHO phenotype, the frequency of the mutated G allele for SNV rs754635 of the *CCK* gene was significantly higher (t=12.96; p<0.05), as in children with the MUO phenotype (t=10.93; p<0.05), than the frequency of this polymorphism among healthy persons.

According to the analysis, the frequency of the G allele for SNV rs754635 of the *CCK* gene in children with the studied obesity phenotypes was not statistically significant (t=1.27, p<0.05).

Associations of *CCK* gene SNV rs754635 with inflammatory activity. According to the results of correlation analysis, the level of production of pro-inflammatory cytokines in obese children did not depend on the SNV rs754635 genotype of the *CCK* gene.

Associations of SNV rs754635 of the *CCK* gene with disorders of carbohydrate metabolism. Correlation analysis showed the presence of a relationship between SNV rs754635 of the *CCK* gene and indicators of carbohydrate metabolism in patients with the obesity MHO phenotype. It was found that the presence of the G allele was moderately associated with fasting hyperglycemia

($r=0.44$) and impaired carbohydrate tolerance ($r=0.33$).

Associations of SNV rs754635 of the CCK gene with lipid metabolism disorders. We have found that the G SNV rs754635 allele of the *CCK* gene in children with the MHO phenotype is inversely related to the level of HDL-C in blood serum ($r=-0.58$) and directly proportional to the atherogenic index of the lipid spectrum ($r=0.40$) in children with the MUO phenotype.

Discussion

According to the results of complete genome sequencing, obese children, regardless of the obesity phenotype, have a high frequency of occurrence of SNV rs754635 of the *CCK* gene. Mariaelisa Graff et al. [16] found an association of SNV rs754635 of the *CCK* gene with BMI in adults. According to the results of complete genome sequencing, obese children, regardless of the obesity phenotype, have a high frequency of occurrence of SNV rs754635 of the *CCK* gene. Mariaelisa Graff et al. [16] found an association of SNV rs754635 of the *CCK* gene with BMI in adults.

Of interest is the fact that patients with MHO have higher serum levels of CCK and insulin than those with the MUO phenotype [29]. In all likelihood, the lack of excitation of CCK-associated signaling pathways is associated with the development of metabolic disorders. We have shown for the first time the association of SNV rs754635 of the *CCK* gene with metabolic disorders in obese children. Thus, carriers of the G allele SNV rs754635 of the *CCK* gene with the MHO phenotype are characterized by a moderate tendency to fasting hyperglycemia and impaired carbohydrate tolerance. It is known that an increase in the production of the biologically active form of CCK-8 in the duodenum reduces the level of glucose secretion, regardless of the level of insulin, the reduction of CCK-induced excitation due to CCK deficiency or cholecystokinin resistance may contribute to the occurrence of hyperglycemia [4,7]. Introduction of CCK to experimental animals reduces the level of glycemia, stimulates proliferation and prevents apoptosis of β -cells of the islets of Langerhans of the pancreas [20,23,24].

Also, we have shown that in carriers of the G allele SNV rs754635 of the *CCK* gene with the MHO phenotype, a decrease in the concentration of HDL-C is observed, and with the MUO phenotype, a higher level of atherogenicity

of the blood serum lipid spectrum is characteristic. Aditya J Desai et al. [11] demonstrated that a decrease in the activity of CCK-associated signaling pathways correlates with elevated serum triglyceride levels in individuals with normal body weight and low concentrations of HDL-C in patients with obesity and diabetes mellitus. The authors suggest that these effects are due to a decrease in CCK1R sensitivity due to an increase in the level of cholesterol in the cell membrane in obese patients. On the other hand, it has been shown that CCK in experimental animals contributes to hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia as a result of increased lipid reabsorption from the intestinal lumen. The authors believe that CCK stimulates the secretion of bile from the gallbladder into the small intestine and the secretion of lipases by the pancreas. Bile salts, by forming amphipathic micelles, emulsify fats, allowing pancreatic lipases to gain access to cholesterol ester molecules. Hydrolysis of cholesterol esters by lipases leads to the formation of free cholesterol and fatty acids, which are absorbed by enterocytes and transported to the peripheral bloodstream [44,45]. Also, CCK stimulates the CD36 fatty acid translocase, promoting fatty acid uptake by duodenal enterocytes [10]. *CCK* gene knockout (*CCK-KO*) mice show decreased activity of Apo B48 chylomicron secretion, lipid transport to the lymphatic system, and triglyceride uptake in response to intraduodenal lipid administration [21]. The contradiction of the results of the study of the effect of CCK on the lipid spectrum of peripheral blood is probably due to the different strength of the effect of CCK on the reabsorption of lipids from the intestinal lumen and the process of absorption of lipids by adipocytes of adipose tissue. It is known that when entering the bloodstream, chylomicron triglycerides are hydrolyzed to free fatty acids by the action of lipoprotein lipase. Most of the released fatty acids and all monoacylglycerols are directly transported to the adipose tissue cells. Adrián Plaza et al. [38] showed that CCK-8 reduces the level of angiopoietin-like protein-4 (angiopoietin-like protein-4 — ANGPTL-4), represses the expression of ANGPTL-4 in white adipose tissue and simultaneously increases the activity of lipoprotein lipase, which promotes the release of fatty acids and their absorption by target cells, in particular adipocytes. In our opinion, carriers of the G allele of SNV rs754635 probably have a lack of biological activity of CCK peptides, which can prevent both lipid reabsorption from the intestinal

lumen and lipid accumulation in adipose tissue. It is possible that CCK peptides in individuals with the G allele of SNV rs754635 contribute more to the reabsorption of lipids from the intestinal lumen than to the absorption of lipids by adipocytes, which leads to a violation of the lipid spectrum in the blood serum.

Conclusions

The presence of the G allele SNV rs754635 of the CCK gene in children is associated with the development of obesity and metabolic disorders induced by obesity.

The presence of the C allele SNV rs754635 of the CCK gene prevents the formation of metabolic disorders in children.

The rs754635 variants of the CCK gene are associated with certain features of carbohydrate and lipid metabolism in obese children. Children with the CG/GG SNV rs754635 genotype and the MHO phenotype are characterized by a higher level of basal hyperglycemia, fasting hyperglycemia and impaired carbohydrate tolerance, and those with the MUO phenotype have a high level of atherogenicity.

Determination of the SNV rs754635 genotype of the CCK gene will make it possible to predict the likelihood of obesity and to

personalize the development trajectory of various metabolic disorders associated with obesity in children.

Acknowledgment. The author expresses his sincere gratitude to the scientific consultant, head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Doctor of Medical Sciences, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Professor Aleksandr Abaturov.

Funding. The work is a fragment of the research work of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics of the Dnipro State Medical University «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.

Data availability. The datasets used and/or analyzed during the current study are open from the corresponding author on reasonable request.

No conflict of interests was declared by the author.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abaturov A, Nikulina A. (2019). 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)*. 62 (4): 150–155. doi: 10.14712/18059694.2020.4.
2. Abaturov A, Nikulina A. (2021). Obesity in Children with Leptin Receptor Gene Polymorphisms. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 64 (3): 158–164. doi: 10.14712/18059694.2021.27.
3. Alberti KG, Zimmet P, Kaufman F et al. (2007). The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 8 (5): 299–306. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x.
4. Breen DM, Yue JT, Rasmussen BA et al. (2011, Dec). Duodenal PKC-δ and cholecystokinin signaling axis regulates glucose production. *Diabetes*. 60 (12): 3148–3153. doi: 10.2337/db11-0852.
5. Cawthon CR, de La Serre CB. (2021, Apr). The critical role of CCK in the regulation of food intake and diet-induced obesity. *Peptides*. 138: 170492. doi: 10.1016/j.peptides.2020.170492.
6. Chauhan W, Fatma R, Wahab A et al. (2022). Cataloging the potential SNPs (single nucleotide polymorphisms) associated with quantitative traits, viz. BMI (body mass index), IQ (intelligence quotient) and BP (blood pressure): an updated review. *Egyptian J Med Hum Gen*. 23: 57. doi: 10.1186/s43042-022-00266-0.
7. Cheung GW, Kokorovic A, Lam CK et al. (2009, Aug). Intestinal cholecystokinin controls glucose production through a neuronal network. *Cell Metab*. 10 (2): 99–109. doi: 10.1016/j.cmet.2009.07.005.
8. Deelen P, Bonder MJ, van der Velde KJ et al. (2014). Genotype harmonizer: automatic strand alignment and format conversion for genotype data integration. *BMC Res Notes*. 7: 901. doi: 10.1186/1756-0500-7-901
9. Deignan JL, Chung WK, Kearney HM et al. (2019). 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*. 21 (6): 1267–1270. doi: 10.1038/s41436-019-0478-1.
10. Demenis C, McLaughlin J, Smith CP. (2017, Sep 1). Sulfated Cholecystokinin-8 Promotes CD36-Mediated Fatty Acid Uptake into Primary Mouse Duodenal Enterocytes. *Front Physiol*. 8: 660. doi: 10.3389/fphys.2017.00660.
11. Desai AJ, Dong M, Langlais BT et al. (2017, Aug). Cholecystokinin responsiveness varies across the population dependent on metabolic phenotype. *Am J Clin Nutr*. 106 (2): 447–456. doi: 10.3945/ajcn.117.156943.
12. Draznin B, Aroda VR, Bakris G et al. (2022). American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care*. 45 (1): 83–96. doi: 10.2337/dc22-S006.
13. Elkins C, Fruh Sh, Jones L et al. (2019). Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia. *Journal of Pediatric Health Care*. 33 (4): 494–504. doi: 10.1016/j.pedhc.2019.02.009.
14. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM et al. (2017, Sep). 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*. 140 (3): e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.
15. Gibbs J, Young RC, Smith GP. (1973, Oct 12). Cholecystokinin elicits satiety in rats with open gastric fistulas. *Nature*. 245 (5424): 323–325. doi: 10.1038/245323a0.
16. Graff M, Scott RA, Justice AE et al. (2017). Genome-wide physical activity interactions in adiposity – A meta-analysis of 200,452 adults [published correction appears in *PLoS Genet*. 2017 Aug 23; 13 (8): e1006972]. *PLoS Genet*. 13 (4): e1006528.
17. Gunning AC, Fryer V, Fasham J et al. (2021, Aug). Assessing performance of pathogenicity predictors using clinically relevant variant datasets. *J Med Genet*. 58 (8): 547–555. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107003.
18. Hongshan J, Rong L, Shou-Wei D et al. (2014). Skewer: a fast and accurate adapter trimmer for next-generation sequencing paired-end reads. In *BMC Bioinformatics*. 15: 182. doi: 10.1186/1471-2105-15-182.
19. Ivy AC, Oldberg E. (1928). Hormone mechanism for gallbladder contraction and evacuation. *Am J Physiol*. 86: 599–613. doi: 10.1152/ajplegacy.1928.86.3.599.
20. Kim HT, Desouza AH, Umhoefer H et al. (2022, May). Cholecystokinin attenuates β -cell apoptosis in both mouse and human islets. *Transl Res*. 243: 1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2021.10.005.
21. King A, Yang Q, Huesman S et al. (2015, Nov 1). Lipid transport in cholecystokinin knockout mice. *Physiol Behav*. 151: 198–206. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.07.009.
22. Koefoed P, Woldbye DP, Hansen TO et al. (2010, Apr). Gene variations in the cholecystokinin system in patients with panic disorder. *Psychiatr Genet*. 20 (2): 59–64. doi: 10.1097/YPG.0b013e32833511a8.
23. Kuntz E, Pinget M, Damgé P. (2004, Nov 10). Cholecystokinin octapeptide: a potential growth factor for pancreatic beta cells in diabetic rats. *JOP*. 5 (6): 464–475. PMID: 15536283.
24. Lavine JA, Kibbe CR, Baan M et al. (2015, Nov 15). Cholecystokinin expression in the β -cell leads to increased β -cell area in aged mice and protects from streptozotocin-induced diabetes and apoptosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 309 (10): E819–28. doi: 10.1152/ajpendo.00159.2015.
25. Li H, Durbin R. (2009). Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*. 25 (14): 1754–1760. doi: 10.1093/bioinformatics/btp324.
26. Little J, Higgins JP, Ioannidis JP et al. (2009, Nov). Strengthening the REporting of Genetic Association Studies. STrengthening the REporting of Genetic Association Studies (STREGA): An Extension of the STROBE Statement. *Genet Epidemiol*. 33 (7): 581–598. doi: 10.1002/gepi.20410.
27. Livesey BJ, Marsh JA. (2020, Jul). Using deep mutational scanning to benchmark variant effect predictors and identify disease mutations. *Mol Syst Biol*. 16 (7): e9380. doi: 10.15252/msb.20199380.
28. Mahmood K, Jung CH, Philip G et al. (2017, May 16). Variant effect prediction tools assessed using independent, functional assay-based datasets: implications for discovery and diagnostics. *Hum Genomics*. 11 (1): 10. doi: 10.1186/s40246-017-0104-8.
29. Mesgari-Abbasi M, Abbasalizad Farhangi M. (2020, Jan-Mar). Serum concentrations of cholecystokinin, peptide YY, ghrelin and high sensitive C-reactive protein in association with metabolic syndrome ingredients in obese individuals. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 16 (1): 37–42. doi: 10.4183/aeb.2020.37.
30. Miller LJ, Harikumar KG, Wootton D et al. (2021, Jun 2). Roles of Cholecystokinin in the Nutritional Continuum. *Physiology and Potential Therapeutics*. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 12: 684656. doi: 10.3389/fendo.2021.684656.
31. Miyasaka K, Takiguchi S, Funakoshi A. (2007). Cholecystokinin 1A receptor polymorphisms. *Curr Top Med Chem*. 7 (12): 1205–1210. doi: 10.2174/156802607780960465.
32. Mose LE, Wilkerson MD, Hayes DN et al. (2014). ABRA: improved coding indel detection via assembly-based realignment. *Bioinformatics*. 30 (19): 2813–2815. doi: 10.1093/bioinformatics/btu376.
33. Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. (2007). The WHO reference for children aged 5–19 years is: de Onis M, Onyango A.W., Borghi E., Siyam A., Nishida C., Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*. 85: 660–667. URL: http://www.who.int/growthref/growthref_who_bull/en/index.html. Accessed 18 May 2023.
34. Pathak V, Flatt PR, Irwin N. (2018, Feb). Cholecystokinin (CCK) and related adjunct peptide therapies for the treatment of obesity and type 2 diabetes. *Peptides*. 100: 229–235. doi: 10.1016/j.peptides.2017.09.007.
35. Peplies J, Börnhorst C, Günther K et al. (2016, Sep 2). 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*. 13 (1): 97. doi: 10.1186/s12966-016-0424-4.
36. Phung HM, Jang D, Trinh TA et al. (2022, Jul). Regulation of appetite-related neuropeptides by Panax ginseng: A novel approach for obesity treatment. *J Ginseng Res*. 46 (4): 609–619. doi: 10.1016/j.jgr.2022.03.007.
37. Plaza A, Merino B, Cano V et al. (2018, Mar). Cholecystokinin is involved in triglyceride fatty acid uptake by rat adipose tissue. *J Endocrinol*. 236 (3): 137–150. doi: 10.1530/JOE-17-0580.
38. RefSeq. (2023). NCBI Reference Sequence Database. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq>. Accessed 18 May 2023.
39. Rehfeld JF. (2017, Apr 13). Cholecystokinin-From Local Gut Hormone to Ubiquitous Messenger. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 8: 47. doi: 10.3389/fendo.2017.00047.
40. Rehfeld JF. (2021, Mar). Cholecystokinin and the hormone concept. *Endocr Connect*. 10 (3): R139–R150. doi: 10.1530/EC-21-0025.
41. Rehfeld JF. (2021, Sep 17). Cholecystokinin and Panic Disorder: Reflections on the History and Some Unsolved Questions. *Molecules*. 26 (18): 5657. doi: 10.3390/molecules26185657.
42. Richards S, Aziz N, Bale S et al. (2015, May). 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*. 17 (5): 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
43. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L et al. (2017, Jan). Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY (3–36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiol Rev*. 97 (1): 411–463. doi: 10.1152/physrev.00031.2014. Erratum in: *Physiol Rev*. 2017 Jul 1; 97 (3): 1229.
44. Zhou L, Yang H, Lin X et al. (2012). Cholecystokinin elevates mouse plasma lipids. *PLoS One*. 7 (12): e51011. doi: 10.1371/journal.pone.0051011.
45. Zhou L, Yang H, Okoro EU et al. (2014, May 9). Up-regulation of cholesterol absorption is a mechanism for cholecystokinin-induced hypercholesterolemia. *J Biol Chem*. 289 (19): 12989–12999. doi: 10.1074/jbc.M113.534388.

Відомості про авторів:

Нікуліна Анна Олексіївна – к. мед. н., доц. каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ, представник ВУЛТ в Європейській спілці медичних спеціалістів (U.E.M.S.) Мультидисциплінарного об'єднаного комітету з рідкісних та недиагностованих захворювань, м. Дніпро, Україна. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-8617-9341>.
Стаття надійшла до редакції 06.06.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.

УДК 616.24-002-073.7-076:535.514]-053.2

**Р.В. Ткачук¹, О.К. Колоскова¹, М.Н. Гарас¹,
Т.М. Білоус¹, В.І. Антонійчук²**

Можливості верифікації позагоспітальної пневмонії в дітей за змінами багатопараметричної поляризаційно-фазової мікроскопії полікристалічних плівок легеневого експірату

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²КМУ «Обласне бюро судово-медичної експертизи», м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 24-30. doi 10.15574/SP.2023.133.24

For citation: Tkachuk RV, Koloskova OK, Garas MN, Bilous TM, Antoniichuk VI. (2023). Possibilities of verification of community-acquired pneumonia in children by changes in multiparametric polarization-phase microscopy of polycrystalline membranes of pulmonary expiratory condensate. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 24-30. doi 10.15574/SP.2023.133.24.

Проблема своєчасної діагностики та вибору індивідуалізованих лікувальних заходів при пневмонії в дітей за роки пандемії COVID-19 набула особливої гостроти, зокрема, щодо прогнозування ризику тяжкого перебігу захворювання, що спонукало до пошуку нових неінвазивних методів діагностики верифікації запалення легеневої паренхіми.

Мета — підвищити ефективність діагностики позагоспітальної пневмонії в дітей на основі аналізу діагностичної цінності методу багатопараметричної поляризаційно-фазової мікроскопії полікристалічних плівок легеневого експірату в аспекті диференційної діагностики відносно пацієнтів з інфекційно-запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів.

Матеріали та методи. У Чернівецькій обласній дитячій клінічній лікарні обстежено 98 дітей, хворих на інфекційно-запальні захворювання респіраторного тракту, зокрема, 64 пацієнти, хворі на пневмонію, та 34 дитини, що страждали на інфекційно-запальні захворювання верхніх дихальних шляхів. Збір біологічного матеріалу у хворих проведено в першу добу госпіталізації. Дослідження структури лазерно-поляриметричних зображень легеневого експірату виконано в традиційному розташуванні Стокс-поляриметра. Для кожного двовимірного розподілу значень азимута поляризації зображення полікристалічних плівок легеневого експірату використано універсальний аналітичний статистичний підхід — визначення набору статистичних моментів 1–4-го порядків (середнє, дисперсія, асиметрія та ексцес). Отримані результати проаналізовано з використанням методів клінічної епідеміології.

Результати. Встановлено значення азимута поляризації та гістограми їхніх значень для зображень зразків легеневого експірату обох груп дітей. Порівняльний аналіз отриманих даних підтвердив, що обидва зразки характеризувалися оптичною неоднорідністю у вигляді зростання чутливості поляризаційного картографування зразків легеневого експірату. Також виявлено зростання оптичної анізотропії полікристалічних плівок легеневого експірату пацієнтів, хворих на пневмонію. Отримані показники усіх статистичних моментів для верифікації пневмонії володіли високою чутливістю, що перевищувала 98%, та достатньою специфічністю.

Висновки. Встановлено достатню діагностичну цінність методу багатопараметричної поляризаційно-фазової мікроскопії легеневого експірату, що може використовуватися у верифікації запалення пульмональної паренхіми в дітей відносно пацієнтів, хворих на інфекційні запальні ураження верхніх відділів респіраторного тракту.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, пневмонія, COVID-19, діагностика, лазерна поляриметрія, легеневий експірат.

Possibilities of verification of community-acquired pneumonia in children by changes in multiparametric polarization-phase microscopy of polycrystalline membranes of pulmonary expiratory condensate

R. V. Tkachuk¹, O. K. Koloskova¹, M. N. Garas¹, T. M. Bilous¹, V. I. Antoniichuk²

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Regional bureau forensic examination, Chernivtsi, Ukraine

The problem of early diagnosis and selection of target treatment of pneumonia in children during the years of the COVID-19 pandemic became acute, in particular, with regard to predicting the risk of severe disease, which prompted the search for new non-invasive diagnostic methods for verifying inflammation of the lung parenchyma.

Purpose — to increase the effectiveness of the diagnosis of community-acquired pneumonia in children based on the analysis of the diagnostic value of the method of multiparameter polarization-phase microscopy of polycrystalline membranes of pulmonary expiratory condensate in the aspect of differential diagnosis in relation to patients with infectious inflammatory diseases of the upper respiratory tract.

Materials and methods. In the Chernivtsi Regional Pediatric Hospital, 98 children with infectious inflammatory respiratory diseases were examined, in particular, 64 patients with pneumonia and 34 children suffering from infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract. Biological material was collected from patients on the first day of hospitalization. The investigation of the laser-polarimetric images structure of pulmonary expiratory condensate was carried out in the traditional arrangement of the Stokes polarimeter. A universal analytical statistical approach was used for each two-dimensional distribution of the polarization azimuth values of the polycrystalline membranes of pulmonary expiratory condensate, namely, the determination of a set of statistical moments of the 1st to 4th orders (mean, variance, skewness and kurtosis). The obtained results were analyzed using methods of clinical epidemiology.

Results. Polarization azimuth indexes and histograms of their values were determined for images of pulmonary expiratory samples of both groups of children. The comparative analysis of the obtained data confirmed that both samples are characterized by optical heterogeneity as an increase in the sensitivity of polarization mapping of lung expiratory samples. An increase in the optical anisotropy of polycrystalline membranes of lung expiratory condensate from patients with pneumonia was also revealed. The obtained indexes of all statistical moments for the purpose of pneumonia verifying had high sensitivity exceeding 98% and sufficient specificity.

Conclusions. Sufficient diagnostic value of the method of multi-parameter polarization-phase microscopy of pulmonary expiratory air, which can be used in the verification of inflammation of the pulmonary parenchyma in children relative to patients with infectious inflammatory diseases of the upper respiratory tract, has been established.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, pneumonia, COVID-19, diagnosis, laser polarimetry, pulmonary expiratory condensate.

Вступ

Інфекційні захворювання органів дихання посідають одне з провідних місць у захворюваності дітей різного віку. Однією з частих форм ураження респіраторної системи є пневмонія. Епідеміологія позагоспітальної пневмонії на сучасному етапі характеризується тенденцією до зростання рівнів захворюваності та летальності в усьому світі, тому на сьогодні пневмонія в дітей залишається нагальною медико-соціальною проблемою для України та світу [9]. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі щорічно реєструється близько 150 млн випадків пневмонії серед дітей віком до 5 років. Позагоспітальна пневмонія діагностується приблизно у 20 з 1000 дітей першого року життя, у 34–40 з 1000 дітей дошкільного віку, знижується до 20 випадків у шкільному віці (від 5 до 9 років), а у підлітковому віці (від 9 до 15 років) — до 10 випадків на 1000 дітей. Сьогодні пневмонія є провідною причиною ранньої дитячої смертності в країнах, що розвиваються. На її частку припадає 13% інфекційних захворювань у немовлят та дітей віком до 2 років, а також 16% усіх випадків смерті дітей віком до 5 років. Незважаючи на сучасні можливості діагностики та лікування, пневмонія була та залишається найчастішою причиною смерті від інфекційних захворювань, яка щороку у світі забирає 1,8 млн життів [7].

За даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України, рівень захворюваності дітей віком 0–17 років на пневмонію у 2017 р. становив 62 470 нових випадків, а серед дитячого населення Буковини — 889 випадків. За даними ВООЗ, у 2017 р. пневмонія стала чинником смерті понад 800 тис. дітей віком до 5 років у всьому світі, що становить до 15% від усіх випадків дитячої смертності.

Рівень летальності серед госпіталізованих дітей віком до 5 років із пневмонією становить менше 1%, а в країнах, бідних ресурсами, у декілька разів більше. В Україні пневмонія в дітей у структурі госпітальної летальності немовлят посідає третє місце після перинатальної патології та вроджених вад розвитку [9].

Від початку пандемії коронавірусної інфекції, зумовленої SARS-CoV-2, пневмонія вважається одним із найбільш характерних проявів і частих ускладнень COVID-19 [4].

Проблема своєчасної діагностики та вибору індивідуалізованих лікувальних заходів при пневмонії в дітей за останні роки набула особливої гостроти та є однією з актуальних проблем сучасної педіатрії і дитячої пульмонології не тільки в Україні, але й за кордоном, що пояснює велику кількість праць, присвячених її вирішенню [2]. Особливо ця проблема стосується питань дослідження інтенсивності запалення альвеолярної тканини та прогнозування ризику тяжкого перебігу пневмонії. Це спонукає до пошуку нових неінвазивних методів діагностики в дітей різного віку, що дасть змогу оптимізувати отримувану терапію.

Перспективними в цьому напрямі є неінвазивні оптичні методи діагностики структури біологічних тканин із використанням комплексу багатопараметричних методик поляризаційно-фазової мікроскопії [3]. Зазначені методи вивчення явища світлорозсіювання біологічних тканин та їхніх мікронеоднорідностей дають змогу реалізувати пошук взаємозв'язків у верифікації запалення пульмональної паренхіми із сукупністю багатопараметричних методик поляризаційно-фазової мікроскопії та їхніх оптичних зображень. На основі цього відкриваються можливості об'єктивного і більш точного визначення типу та активності запалення легеневої тканини.

Легеневий експірат представлений неоднорідною аморфно-кристалічною речовиною,

що є складовою ендотеліальної вистилки, оскільки біологічні молекули, які формуються під час випаровування рідини, потрапляють безпосередньо з бронхіального та альвеолярного аерозолів [9]. Саме тому легеневий експірат є універсальним за складом залежно від перебігу різноманітних патологічних процесів, передусім респіраторної системи, а для працівників медичної сфери — цінною діагностичною біологічною рідиною, отриманою неінвазивним шляхом.

Багато наукових доробок підтверджують неоднорідність легеневого експірату та його інформативність у верифікації етіології гострих інфекційних захворювань респіраторного тракту, діагностуванні активності перебігу запалення легеневої паренхіми та запальних маркерів у хворих на бронхіальну астму чи хронічне обструктивне захворювання легень, а також в оцінюванні ефективності проведеної базисної терапії [8].

Практично за будь-якої патології активуються процеси вільнорадикального окислення із залученням ферментних систем. Перекисне ушкодження білкових речовин та ліпідів призводить до їхньої деградації та утворення вихідних речовин, у тому числі середньомолекулярних сполук (молекулярна маса — 500–2000 дальтон). Хімічний склад середньомолекулярних речовин включає амінокислоти, фосfolіпіди, деякі біологічно-активні речовини — гістамін, серотонін, інтерлейкіни, малоновий діальдегід, дієнові кон'югати, нуклеотиди, олігосахариди, органічні каталізатори — каталазу, глутатіонпероксидазу, супероксиддисмутази тощо [8]. Оскільки біохімічні зміни, які відбуваються в респіраторній системі, відображаються в складі легеневого експірату, що відповідно впливає і на його біофізичні властивості та може бути використане у проведенні комплексу поляриметричних досліджень.

Мета дослідження — проаналізувати діагностичну цінність методу багатопараметричної поляризаційно-фазової мікроскопії біологічних шарів шляхом статистичного аналізу змін координатних розподілів значень азимута поляризації зображень полікристалічних плівок легеневого експірату в аспекті диференційної діагностики позагоспітальної пневмонії в дітей відносно пацієнтів з інфекційно-запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі інфекційного відділення Обласного комунального неприбуткового підприємства «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Методом простої випадкової вибірки за методикою «дослід-контроль» комплексно обстежено 98 дітей з гострою респіраторною патологією, спричиненою вірусом SARS-CoV-2, зокрема, 64 дитини (І клінічна група) із позагоспітальною пневмонією і 34 дитини (ІІ клінічна група) із гострою інфекцією верхніх дихальних шляхів. Верифікацію етіологічного чинника запалення респіраторного тракту виконано методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскриптазою (набір COVID-19 «Multiplex RT-PCR» у режимі реального часу від «Labsystems Diagnostics Oy») назофарингеального мазка і/або легеневого експірату [6].

За основними характеристиками клінічних групи були зіставними. Так, середній вік дітей І клінічної групи становив $11,8 \pm 0,49$ року, пацієнтів ІІ клінічної групи — $10,3 \pm 0,71$ року ($p < 0,05$). Частка хлопчиків у І клінічній групі виявилася дещо більшою (60,9%), ніж у ІІ клінічній групі (44,1%, $p < 0,05$). Частка жителів сільської місцевості виявилася дещо більшою в обох клінічних групах (57,8% і 67,6% у І та ІІ клінічних групах, відповідно, $p < 0,05$).

В обох клінічних групах дітей проведено забір легеневого експірату, який отримували, використовуючи запатентований скляний конденсор [5]. Оптичне дослідження отриманих зразків виконано в науково-дослідній лабораторії кафедри кореляційної оптики Чернівецького національного університету імені Ю. Федьковича (завідувач кафедри — О.Г. Ушенко), після чого здійснено математичну обробку та аналіз отриманих поляризаційних зображень плівок легеневого експірату з метою верифікації нозологічних форм.

Для поляриметричної діагностики плівки легеневого конденсату формувалися в ідентичних умовах шляхом нанесення краплі на оптично однорідне скло товщиною 1 мм. Утворена плівка висушувалася за кімнатної температури ($t = 22\text{--}23^\circ\text{C}$).

В основі оптичної діагностики легеневого експірату лежить його фазова анізотропія, яка являє собою синтез циркулярного двопронизаломлення або оптичної активності полікристалічної складової. При проходженні по-

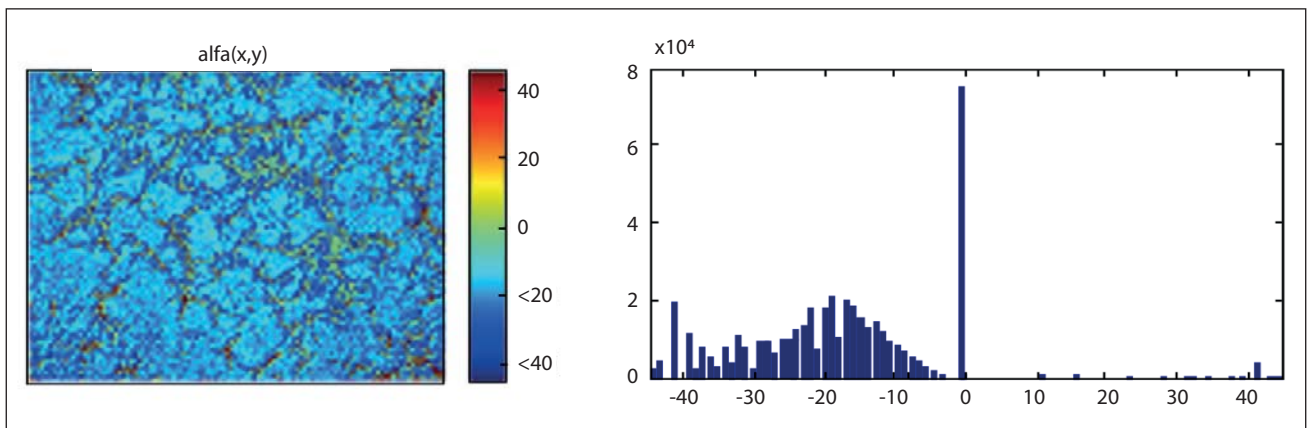


Рис. 1. Мапа азимута (зліва) і гістограма (справа) розподілу мапи азимута їхньої величини цифрового мікроскопічного зображення полікристалічної плівки легеневого конденсату пацієнта I клінічної групи

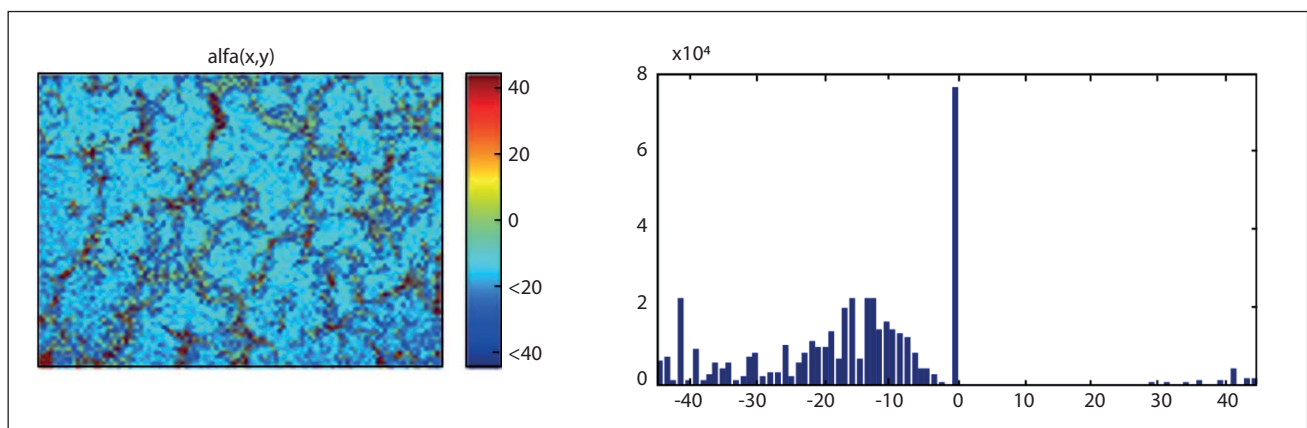


Рис. 2. Мапа азимута (зліва) і гістограма (справа) розподілу мапи азимута їхньої величини цифрового мікроскопічного зображення полікристалічної плівки легеневого конденсату пацієнта II клінічної групи

ляризованого лазерного випромінювання крізь легеневий експірат формується поляризаційно-фазове мікроскопічне зображення — координатні розподіли величини азимута (циркулярне двопронезаломлення) поляризації.

Отримані полікристалічні плівки легеневого експірату досліджено з використанням оптичної схеми в традиційному зображенні Стокс-поляриметра [1]. У дослідженні використано пучок ($\varnothing = 2 \times 10^3 \mu\text{m}$) He-Ne лазера ($\lambda = 0,6328 \mu\text{m}$).

Сформовані зображення багатоканальної Стокс-поляриметрії підлягали вимірюванню двовірних розподілів параметрів вектора Стокса цифрових мікроскопічних зображень двопронезаломлюючих полікристалічних структур легеневого експірату, що забезпечило можливість одночасного алгоритмічного відтворення на основі координатно-чутливого набору мап поляризаційних параметрів.

Для кожного двовірного розподілу значень азимута поляризації зображення полікристалічних плівок легеневого експірату, а також для об'єктивізації одержаних даних використано універсальний аналітичний статистич-

ний підхід — визначення набору статистичних моментів 1–4-го порядків (середнє, дисперсія, асиметрія та ексцес), які характеризують координатні розподіли (топографічні мапи) величини параметрів вектора Стокса цифрових мікроскопічних зображень і відповідні розподіли двопронезаломлення фібрилярних мереж зразків легеневого експірату, з подальшою статистичною обробкою виміряної сукупності значень вказаних статистичних моментів у межах репрезентативної вибірки зразків із використанням програми «MatLab».

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним експертним комітетом для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Забір біологічного матеріалу у хворих проведено в першу добу госпіталізації до педіатричної клініки, що в середньому відповідало 3–4-й добі захворювання.

Таблиця 1

Статистичні моменти 1–4-го порядків, що характеризують розподіли азимута поляризації мікроскопічного зображення полікристалічних плівок легеневого експірату

Параметр	Мапа азимута поляризації		
	I клінічна група	II клінічна група	p
Середнє, SM_1	$0,475 \pm 0,008$	$0,366261 \pm 0,005$	$\leq 0,05$
Дисперсія, SM_2	$0,393786 \pm 0,004$	$0,249826 \pm 0,003$	$\leq 0,05$
Асиметрія, SM_3	$0,954393 \pm 0,013$	$1,545435 \pm 0,021$	$\leq 0,001$
Ексцес, SM_4	$1,162750 \pm 0,020$	$2,118261 \pm 0,020$	$\leq 0,001$

Отримані мапи поляризаційно-неоднорідних зображень полікристалічних плівок легеневого експірату оцінено за допомогою обчислення набору статистичних моментів 1–4-го порядків, які характеризують координатні розподіли поляризаційних параметрів. Приклади визначених поляризаційних мап і гістограм розподілу випадкових значень азимута поляризації мікроскопічного зображення полікристалічних плівок легеневого експірату наведено на рисунках 1 і 2.

Порівняльний аналіз одержаних даних підтвердив наявність виразних поляризаційних проявів полікристалічної оптично-анізотропної складової. Усі поляризаційно-фазові мапи мікроскопічних зображень полікристалічних плівок легеневого експірату обох груп пацієнтів характеризувалися складною та індивідуальною топографічною структурою. Як видно на рис. 1 та 2, обидва зразки характеризувалися оптичною неоднорідністю, що виражено у вигляді зростання чутливості поляризаційного картографування полікристалічних плівок легеневого експірату шляхом виділення оптичних проявів великомасштабних двопротоменезаломлюючих кристалічних утворень, як складових легеневого експірату. Також у порівняльному аналізі отриманих даних виявлено зростання оптичної анізотропії полікристалічних плівок легеневого експірату пацієнтів, хворих на пневмонію. На це вказував діапазон зміни значень азимута поляризації в гістограмах розподілу цього параметра (рис. 1, 2). Відповідно можна припустити, що із прогресуванням активності запального процесу оптична активність хіральных молекул, які обертають площину поляризації лазерного випромінювання, зростає.

Для координатних розподілів значень інформаційних параметрів (величина азимута) обчислено набір центральних статистичних моментів 1–4-го порядків (SM_1 — середнє, SM_2 — дисперсія, SM_3 — асиметрія, SM_4 — ексцес), які характеризували гістограму розподілу випадко-

вих значень (азимута) та обчислювалися за алгоритмом, поданим у формулах [3].

Кількісно виявлені закономірності патологічної трансформації поляризаційно-фазової структури мікроскопічних зображень репрезентативних вибірок полікристалічних плівок легеневого експірату характеризують результати статистичного аналізу мап азимута (табл. 1).

За даними таблиці 1, кількісно оптичні прояви полікристалічних плівок легеневого експірату виявлялися у зменшенні середнього та дисперсії розподілу випадкових значень азимута поляризації. Водночас статистичні моменти вищих порядків (асиметрія та ексцес) вагомо зростали. Проведений статистичний аналіз показав середньостатистичні достовірні відмінності між структурами мап азимута поляризації. Причому високий рівень ($p \leq 0,001$) статистичної відмінності між алгоритмічно відтвореними топографічними мапами азимута поляризації полікристалічних плівок легеневого експірату пацієнтів із контрольної та дослідної груп виявився для значень SM_3 та SM_4 , що можна вважати найбільш чутливими і найбільш інформативними, які характеризують статистичні моменти 3-го і 4-го порядків розподілу випадкових значень азимута поляризації. На основі отриманих результатів вважалося доцільним проаналізувати показники діагностичної цінності статистичних моментів у верифікації позагоспітальної пневмонії в дітей порівняно з хворими на гострі інфекційні захворювання верхніх дихальних шляхів (табл. 2).

Отримані результати засвідчили високу чутливість і специфічність методу багатопараметричної поляризаційно-фазової мікроскопії біологічних шарів легеневого експірату у виявленні позагоспітальної пневмонії при зазначених дискримінантних точках порівняно з хворими на гострі інфекційні захворювання верхніх дихальних шляхів. Зокрема, чутливість усіх наведених статистичних моментів із вказаною метою виявилися більшою 98%. Показники специфічності були дещо нижчими, проте

Таблиця 2
Діагностична цінність статистичних моментів у верифікації позагоспітальної пневмонії в дітей

Значення Показник	Чутли- вість, %	Специ- фічність, %	Позитивна прогностична цінність, %	Негативна прогностична цінність, %
SM ₁ >0,4 од. 95% ДІ	98,2 90,4–99,9	91,7 73,0–98,9	96,5 87,9–99,6	95,6 78–99,8
SM ₂ >0,27 од. 95% ДІ	98,2 90,4–99,9	95 75,1–99,8	98,2 90,4–99,9	95 75,1–99,8
SM ₃ <1,45 95% ДІ	98,2 90,4–99,9	82,6 61,2–95,1	93,2 83,5–98,1	95,0 75,1–99,8
SM ₄ <2,0 од. 95% ДІ	98,2 90,4–99,9	86,9 66,4–97,2	94,8 85,6–98,9	95,2 76,1–99,8

Таблиця 3
Прогностична цінність статистичних моментів у верифікації позагоспітальної пневмонії в дітей

Значення Показник	Відносний ризик	Атрибутивний ризик	Відношення правдо- подібності позитивно- го результату	Відношення правдо- подібності негативного результату
SM ₁ >0,4 од. 95% ДІ	22,2 5,9–83,6	0,92	4,8	0,01
SM ₂ >0,25 од. 95% ДІ	14,7 6,8–31,3	0,85	13,9	0,2
SM ₂ >0,27 од. 95% ДІ	19,6 2,9–32,7	0,93	38	0,85
SM ₃ <1,45 95% ДІ	18,6 7,6–45,5	0,88	5,6	0,02
SM ₄ <2,0 од. 95% ДІ	19,9 6,9–57,2	0,9	7,5	0,02

володіли достатньою діагностичною цінністю. Підтвердженням високої чутливості та специфічності методу можна вважати показники позитивної та негативної прогностичної цінності, які перевищували 90% для усіх статистичних моментів, і відношення правдоподібності позитивного та негативного результатів. Показники відносного ризику позагоспітальної пневмонії порівняно з інфекційними захворюваннями верхніх відділів респіраторного тракту за різними статистичними моментами були досить значущими (табл. 3).

Отже, наведений у роботі метод багатопараметричної поляризаційно-фазової мікроскопії легеневого експірату в діагностиці пневмонії в дітей відносно пацієнтів, хворих на інфекції верхніх дихальних шляхів, є досить чутливим і специфічним, що підтверджує високу діагностичну цінність методу. Тому перспективами подальших досліджень є: вивчити можливості методів багатопараметричної лазерної поляриметрії біологічних середовищ в аспекті діагностики пневмонії в дітей, провести кореляційний аналіз між отриманими результатами з метою вибору найоптимальнішого методу, що б задовольнив усі поставлені та не вирішені на цей час завдання.

Висновки

Обґрунтовано оптичну модель полікристалічних плівок легеневого експірату з позиції ізотропно-анізотропних властивостей в аспекті верифікації пневмонії в дітей. Для проведення диференційної діагностики пневмонії та визначення сукупності об'єктивних критеріїв застосовано алгоритми статистичної обробки розподілів величини азимута, еліптичності поляризації, а також фазових зсувів репрезентативних вибірок легеневого конденсату.

Наведені в роботі мапи азимута і гістограми розподілу мап азимута їхньої величини цифрового мікроскопічного зображення полікристалічної плівки легеневого конденсату характеризуються неоднорідною полікристалічною оптично-анізотропною складовою у хворих дослідної та контрольної груп, що виражено у вигляді підвищення чутливості поляризаційного картографування полікристалічних плівок легеневого конденсату та оптичної анізотропії у хворих із пневмонією.

Проведено аналіз мап азимута поляризації мікроскопічного зображення полікристалічних плівок легеневого конденсату із визначенням статистичних моментів 1–4-го порядків, що ха-

рактизують поляризаційну структуру зображень зразків легеневого конденсату, вірогідно відрізняються у хворих на пневмонію та інфекцію верхніх дихальних шляхів. Це дає змогу проводити диференційну діагностику між наведеними нозологіями.

Статистичні моменти 1–4-го порядку з наведеними дискримінантними точками у верифікації позагоспітальної пневмонії в дітей відносно інфекційних захворювань верхніх дихальних

шляхів характеризуються високою специфічністю (>82%) і чутливістю (>98%).

Автори заявляють, що цей рукопис не опублікований, не прийнятий і не знаходиться на розгляді в іншому видавництві.

Фінансування. Автори заявляють, що дослідження проведено за відсутності будь-яких комерційних чи фінансових відносин, які можна було б витлумачити як потенційний конфлікт інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bachynskyi VT, Vanchulyak OYa, Syvokorovska A-VS, Garazdyuk MS, Palivoda OG. (2015). Prospects for the use of laser polarimetric methods for the study of biotissues and environments of the human body. *Experimental medicine and morphology. Actual problems of modern medicine* 15; 3 (51); Part 2: 193–198. [Бачинський ВТ, Ванчулак ОЯ, Сивокоровська А-ВС, Гараздюк МС, Паливода ОГ. (2015). Перспективи використання лазерних поляриметричних методів дослідження біотканин та середовищ організму людини. *Експериментальна медицина та морфологія. Актуальні проблеми сучасної медицини*. 15; 3 (51); Ч 2: 193–198. URL: [file:///Users/romantkachuk/Downloads/apsm_2015_15_3\(2\)_45.pdf](file:///Users/romantkachuk/Downloads/apsm_2015_15_3(2)_45.pdf).
2. Bhuiyan MU, Blyth CC, West R et al. (2019). Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children. *BMC Pulmonary Medicine*. 19: 71. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0835-5>.
3. Borovkova M, Peyvasteh M, Dubolazov O, Ushenko Y, Ushenko V, Bykov A et al. (2018). Complementary analysis of Mueller-matrix images of optically anisotropic highly scattering biological tissues. *Journal of the European Optical Society*. 14 (1): 20: 1–8. URL: <https://jeos.springeropen.com/articles/10.1186/s41476-018-0085-9>.
4. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A et al. (2020, Jun 25). COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 4: 53–61. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30177-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30177-2).
5. Ministerstvo rozvytku ekonomiky, torhivli ta silskoho hospodarstva Ukrainy. (2020). Opyt do patentu na korysnu model. [Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України. (2020). Опис до патенту на корисну модель]. URL: <https://iprop-ua.com/inv/pdf/jdgkked-pub-description.pdf>.
6. Ministry of Health of Ukraine. (2020). Providing medical assistance for the treatment of coronavirus disease (COVID-19). Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 762 dated 02.02.2020 on the approval of the protocol with changes and additions. [МОЗ України. (2020). Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19). Наказ МОЗ України №762 від 02.02.2020 р. про затвердження протоколу зі змінами та доповненнями]. URL:
7. Nesterovska O. (2021). Recommendations for diagnosis and treatment of pneumonia in children. LLC «Publishing house «Health of Ukraine. Medical publications». *Pediatrics*. 1 (57): 23. [Нестеровська О. (2021). Рекомендації щодо діагностики та лікування пневмонії у дітей. ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання» *Педіатрія*. 1 (57): 23]. URL: <https://health-ua.com/article/64329-rekomendacshodo-dagnostiki-talkuvannya-pnevmon-udtej>.
8. Sinyachenko OV, Yermolaeva MV, Aliyeva Tyu et al. (2021). Clinical-pathogenetic significance of molecules of average mass of different fractions in pulmonary expiratory air of patients with rheumatoid arthritis. *Tuberculosis, lung diseases, HIV-infection*. 1 (44): 60–66. [Синяченко ОВ, Єрмолаєва МВ, Алієва ТЮ та інш. (2021). Клініко-патогенетичне значення молекул середньої маси різних фракцій у легневих експіратах хворих на ревматоїдний артрит. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 1 (44): 60–66]. ISSN 2220–5071 (Print), ISSN 2522–1094 (Online). <https://doi.org/10.30978/TB2021-1-60>.
9. Volosovets OP, Bolbot YuK, Abaturon OE et al. (2020). The dynamics of changes in the incidence rate of pneumonia in children of Ukraine over the past 20 years. *Medical perspectives*. 25; 4: 174–181. [Волосовець ОП, Більбот ЮК, Абатурон ОЕ та інш. (2020). Динаміка зміни показника захворюваності на пневмонію дітей України за останні 20 років. *Медичні перспективи*. 25; 4: 174–181]. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.4.221680>.

Відомості про авторів:

Ткачук Роман Васильович — аспірант каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, площа Театральна, 2. <https://orcid.org/0000-0002-6753-2365>.

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, площа Театральна, 2. <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>.

Гарас Микола Несторович — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, площа Театральна, 2. <https://orcid.org/0000-0001-7304-2090>.

Білоус Тетяна Михайлівна — д.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, площа Театральна, 2. <https://orcid.org/0000-0002-9469-401X>.

Антонійчук Вікторія Іванівна — лікар-судово-медичний експерт-гістолог КМУ «Обласне бюро судово-медичної експертизи». Адреса: м. Чернівці, вул. Кишинівська, 2. <https://orcid.org/0000-0002-0676-3960>.

Стаття надійшла до редакції 04.04.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.

UDC 616.248-053.2-005.1-036-078

N.I. Makieieva, V.V. Andrushchenko

The von Willebrand factor as a marker of partially controlled asthma severity in children

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 31-38. doi 10.15574/SP.2023.133.31

For citation: Makieieva NI, Andrushchenko VV. (2023). The von Willebrand factor as a marker of partially controlled asthma severity in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 31-38. doi 10.15574/SP.2023.133.31.

Asthma is one of the most common chronic non-communicable diseases among adults and children. Recent studies have paid special attention to endothelial dysfunction in the mechanism of development and progression of asthma, on the one hand, and the occurrence of long-term consequences of endothelial damage, on the other hand. Endothelial dysfunction in the modern sense is not only a pathology of the vascular wall but also a deep, complexly organized system of disorders and compensatory and adaptive reactions that originates at the molecular genetic level.

Purpose — to improve the knowledge of assessing the levels of von Willebrand factor (VWF) as a marker of endothelial dysfunction in the blood of children with partially controlled asthma.

Materials and methods. 94 children participated in the study. Patients were divided into 4 groups: the Group 1 — children with mild persistent asthma (n=59), the Group 2 — moderately severe persistent asthma (n=10), the Group 3 — severe persistent asthma (n=12), and the Group 4 — control group (n=13).

The study of VWF was carried out by a standard enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the Human VWF ELISA Kit. Data were analyzed using Statsoft Statistica version 8 (Tulsa, OK) and MedCalc statistical software version 17.2.

Results. It was found that children with asthma had significantly increased levels of VWF in the blood serum compared to the control group. The highest levels of serum VWF were found in patients with severe asthma.

Conclusions. Elevated levels of VWF indicate the presence of endothelial dysfunction. Increased levels of VWF depending on the severity of asthma indicate more severe endothelial damage in children with severe asthma.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of parents or their guardians was obtained for conducting research. No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: asthma, children, endothelial dysfunction, von Willebrand factor.

Фактор Віллебранда як маркер тяжкості частково контрольованої бронхіальної астми в дітей

Н.І. Макєєва, В.В. Андрущенко

Харківський національний медичний університет, Україна

Бронхіальна астма (БА) — це одне з найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань серед дорослих та дітей. Дослідження останніх років приділяють особливу увагу ендотеліальній дисфункції в механізмі розвитку та прогресування БА, з одного боку, та виникненню віддалених наслідків пошкодження ендотелію, з іншого. Ендотеліальна дисфункція в сучасному розумінні — це не тільки патологія стінки судин, але й глибока, складно організована система порушень і компенсаторно-приспосувальних реакцій, що бере початок на молекулярно-генетичному рівні.

Мета — поглибити знання з оцінки рівнів фактора Віллебранда як маркера ендотеліальної дисфункції в крові дітей з частково контрольованою БА.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 94 дитини. Пацієнтів поділено на 4 групи: 1-ша група — діти з легкою персистоючою БА (n=59); 2-га група — із середньотяжкою персистоючою БА (n=10); 3-тя група — із тяжкою персистоючою БА (n=12); 4-та група — група контролю (n=13).

Дослідження фактора Віллебранда виконано стандартним імуноферментним методом із використанням набору «Human VWF (Von Willebrand Factor) ELISA Kit». Проведено аналіз даних за допомогою «Statsoft Statistica» версії 8 («Tulsa», OK) і статистичної програми «MedCalc» версії 17.2.

Результати. Встановлено, що в дітей з БА вірогідно підвищені рівні фактора Віллебранда у сироватці крові порівняно з групою контролю. Найвищі показники фактора Віллебранда сироватки крові виявлено в пацієнтів із тяжкою БА.

Висновки. Підвищений рівень фактора Віллебранда свідчить про наявність ендотеліальної дисфункції. Збільшення рівня фактора Віллебранда залежно від ступеня тяжкості БА вказує на більш тяжке пошкодження ендотелію в дітей з тяжкою БА.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду дітей, батьків.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, ендотеліальна дисфункція, фактор Віллебранда.

Introduction

The WHO Regional Office for Europe, within the framework of the Health for All strategy, has classified allergic diseases as markers of public health.

The increasing prevalence of asthma, which is one of the most common and severe allergic diseases, including among children, necessitates further research into the mechanisms of pathogenesis and, on their basis, the development of new treatment and prevention programs to control the disease [8,18].

Asthma is a chronic inflammatory airway disease that leads to airway obstruction, which can be partially irreversible, which defines the concept of airway remodeling [8].

Chronic inflammation affects the vascular endothelium, blood coagulation system, complement system, and others [6].

The endothelium is more than a physical barrier between air, blood and connective tissue. The endothelium is actively involved in metabolic processes and plays a key role in gas and nutrient metabolism, haemostasis, angiogenesis, and in the processes that control inflammation, leukocyte transport, vascular tone, and endocrine signalling [2,16].

At the present stage, scientists pay special attention not only to endothelial dysfunction in the mechanism of development and progression of chronic diseases, including asthma, but also to the occurrence of long-term consequences of endothelial damage.

In the event of various pathological conditions (damage/inflammation), the endothelium reacts quickly, promoting thrombus formation, proliferation and remodelling of the vascular wall, which in turn has a significant impact on the progression of cardiovascular disease.

Endothelial dysfunction has been proven in various diseases, including atherosclerosis, arterial hypertension, hypercholesterolemia, chronic heart failure, diabetes mellitus, rheumatic diseases, and infective endocarditis, which is one of the main causes of cardiovascular complications.

Endothelial cells (ECs) play an important role in the bronchopulmonary system. The pulmonary vascular bed is the largest vascular bed in the human body, and pulmonary ECs are an important component of the gas exchange apparatus of the alveoli [14].

It is well known that patients with moderate and severe asthma with uncontrolled asthma are accompanied by chronic hypoxia, which becomes progressive over time [4,23]. Chronic hypoxia leads not only to airway remodeling and damage to the lung endothelium, but also to dysfunction of other organs and systems [19,26]. Hypoxia is not the only mechanism of damage, of course, dysfunction of the immune system also plays an important role, which is the primary factor in the exacerbation of asthma, but the dynamic progression of the deterioration of the bronchopulmonary system can eventually lead to pathology in other body systems.

Taking into account all of the above, it is crucial to continue the search for indicators of endothelial damage.

According to the literature, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines can serve as markers of endothelial dysfunction [17,22].

One such marker is von Willebrand factor (VWF) [12,29]. The plasma glycoprotein VWF is synthesized only in ECs or megakaryocytes, and its main function is hemostasis. That is why any changes in the state of the vascular endothelium are manifested by an instantaneous change in the concentration of VWF in the blood plasma [13].

The **purpose** of the study – to measure VWF to find evidence of endothelial activation in children with different degrees of uncontrolled asthma.

Materials and methods of the research

This was a cohort study. The study included children aged 5 to 17 years with an already established diagnosis of allergic asthma (IgE-dependent or IgE-independent), persistent mild, moderate, severe (2–4 severity), partially controlled, in the period of exacerbation. Exacerbations were mild to moderate in severity.

Patients were recruited at the pulmonology department of the children's hospital.

Out of 130 children admitted to the hospital during this period, 81 children were selected. The main condition for participation in this study was compliance with the inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria: children aged 5 to 17 years with a diagnosis of persistent mild, moderate, severe (2–4 severity) asthma, partially controlled, in the period of exacerbation; 1–2 days of exacerbation; children with signed consent from both parents, and at the age of 14 years, from the patients themselves.

Exclusion criteria: children under 5 years of age or over 17 years of age; children under 17 years of age whose parents (or one of the parents) did not give written consent to the study; patients aged 14 years and older without written consent to the study; patients with acute bronchitis simple, acute obstructive bronchitis, intermittent asthma, pneumonia; patients diagnosed with asthma in remission and controlled asthma; patients with congenital and chronic cardiopulmonary or neurological diseases; hereditary diseases leading to changes in the functioning of the respiratory tract, including cystic fibrosis; proven immune deficiency; patients with severe somatic conditions and decompensation of vital functions; suspected or confirmed gastrointestinal diseases; patients with neoplasms of any location.

Patient's parents received comprehensive information about the methods and scope of the study.

The study was performed with minimal psychological distress on the part of the patients.

The control group consisted of 13 healthy children (of similar age/sex) without any signs of chronic or acute illnesses during the previous three months, who were referred for age-related control or vaccination. Parents of the control group children were informed about the objectives of the study and signed a written informed consent before enrolment.

All patients with asthma were diagnosed by a pediatric respiratory specialist (pulmonologist or allergist). The diagnoses and examinations were by the protocols for the treatment of children with asthma No. 868 of 08.10.2013 «On Approval and Implementation of Medical and Technological Documents for Standardisation of Medical Care in Bronchial Asthma». The Global Initiative for Asthma (GINA) 2020 recommendations were also taken into account.

The examination was carried out in the first days of asthma exacerbation, namely in the presence of dyspnea, cough, and wheezing and before correction of basic therapy.

Patients received basic asthma treatment by the accepted GINA 2020 guidelines [18].

To assess control, we used diagnostic tests, taking into account the age of the children. The test is for children aged 4–11 years and 12 years and adolescents [18,24,28]. According to the results and GINA criteria, partially controlled asthma was present (2 criteria were positive).

All patients underwent physical and laboratory examinations. A thorough study of anamnestic data was carried out, namely: age at diagnosis of asthma, duration of asthma, and burdened family history of allergic conditions (any and specifically asthma).

Patients were divided into groups depending on the degree of asthma. The Group 1 included children with mild persistent asthma ($n=59$), the Group 2 – had moderate persistent asthma ($n=10$), the Group 3 – had severe persistent asthma ($n=12$) and the Group 4 was the control group ($n=13$).

Methods for assessing the state of the endothelial component. Serum samples were taken during routine examination of children before therapy correction. Blood samples were drawn by a trained pediatric phlebotomist nurse. Blood was collected in the morning, on an empty stomach, by venipuncture. Blood sampling was preceded by 20 minutes of physical and emotional rest. The material was collected in special tubes. For serum collection,

tubes without fillers were used. Centrifugation to obtain serum was performed at 2000–2500 rpm for 15–20 minutes. After centrifugation, the materials were distributed into disposable tubes using a sterile pipette and stored at -70°C . Aliquots of samples were analyzed once without a repeated freeze-thaw cycle.

The study of VWF was carried out by a standard enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the Human VWF ELISA Kit.

The assessment of the external respiratory function of children was performed using the SpiroCom AINC.941311.005 I spirographic complex. It was manufactured by the National Aerospace University «Kharkiv Aerospace Institute» («KhAI»), Science and Technology Centre of Electronic Medical Devices and Technologies «KhAI-Medica», Kharkiv, Ukraine (TU U-33.1–02076 005–2002). The study was conducted according to the standard method of spirometry. The patients and their parents were given the most accurate instructions on how to prepare for the study and the medication of spirometry was explained. The patients did not eat for 2 hours before the study, the intensity of physical activity was reduced 1 hour before the study (risk of bronchospasm), the patients' clothes were loose and did not restrict chest and abdominal movements, and inhaled medications were discontinued 12 hours before spirometry.

The planned clinical trial was conducted after obtaining the approval of the Ethics and Bioethics Commission of Kharkiv National Medical University on 2 October 2019, protocol No. 6, and was conducted by the principles of the Declaration of Helsinki as amended in October 2013.

Methods of statistical analysis. The statistical processing of the study results was performed using the statistical packages EXCELL FOR WINDOWS, StatSoft STATISTICA Version 7 (Tulsa, OK) and MedCalc Statistical Software (version 17.2). The Shapiro–Wilk test and histogram and q-q plots were used to assess normality. Since the sample distribution differed from the normal one, the median (Me) and interquartile range (Lq – lower quartile; Uq – upper quartile) were determined. For multiple comparisons (the study included 4 groups), the non-parametric Kruskal–Wallis test was used. Differences were considered significant with the Bonferroni correction. The nonparametric Mann–Whitney test was used to determine the difference between groups. The difference between two parameters was considered statistically significant at $p<0.05$. The cor-

Table

Clinical and laboratory data

Sign	Group 1 (Mild asthma)	Group 2 (Moderate asthma)	Group 3 (Severe asthma)	Group 4 (Control)	p
Number	59	10	12	13	
Gender, M/F	23/36	4/6	6/6	7/6	$P_1 < 0.05$ $P_{2,3,C} > 0.05$
Age, years Me (Lq; Uq)	11.0 (7.0; 15.0)	10.0 (10.0; 11.0)	12.5 (11.0; 14.0)	8.0 (6.0; 10.0)	$p_{1-2} = 0.798$ $p_{1-3} = 0.253$ $p_{2-3} = 0.129$
Disease duration Me (Lq; Uq)	2.0 (1.0; 6.0)	3.0 (2.0; 4.0)	6.5 (3.5; 10.0)		$p_{1-2} = 0.213$ $p_{1-3} = 0.002$ $p_{2-3} = 0.075$
Allergic diseases in the family	52.5% (31/59)	60% (6/10)	66.7% (8/12)		$p_{1-2} = 0.707$ $p_{1-3} = 0.442$ $p_{2-3} = 0.791$
Asthma in the family	39.0% (23/59)	30.0% (3/10)	58.3 (7/12)		$p_{1-2} = 0.651$ $p_{1-3} = 0.293$ $p_{2-3} = 0.262$
Ig E increase, IU/ml (more than 50 IU/ml)	74.5% (44/59)	100.0% (10/10)	91.6% (11/12)		$p_{1-2} = 0.034$ $p_{1-3} = 0.003$ $p_{2-3} = 0.391$
CRP, mg/l	16.9% (10/59)	40.0% (4/10)	66.7% (8/12)		$p_{1-2} = 0.246$ $p_{1-3} = 0.007$ $p_{2-3} = 0.291$
FEV1	105.0 (102.0; 126.0)	99.0 (90.0; 103.0)	77.5 (74.0; 79.0)		$p_{1-2} < 0.001$ $p_{1-3} < 0.001$ $p_{2-3} < 0.001$
FEV1/FVC	107.0 (105.0; 108.0)	101.0 (95.0; 103.0)	94.0 (89.0; 97.0)		$p_{1-2} < 0.001$ $p_{1-3} < 0.001$ $p_{2-3} = 0.010$
PEF	107.0 (105.0; 120.0)	101.5 (89.0; 108.0)	63.5 (58.5; 68.0)		$p_{1-2} = 0.036$ $p_{1-3} < 0.001$ $p_{2-3} < 0.001$

relation between the parameters was determined by Spearman's rank correlation analysis (r); $p < 0.05$ was considered a statistically significant difference.

The rank biserial correlation coefficient (r_{rb}) has been used for dichotomous nominal data versus rankings (ordinal). The pointwise biserial correlation coefficient measures the strength of the relationship between two variables in the range from -1 to +1, where -1 indicates a perfect negative relationship and +1 indicates a perfect positive relationship. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed for the variables to determine the optimal cut-off values for predicting the endpoint. The endpoint of this study is the formation of endothelial dysfunction in children with partially controlled asthma. The cut-off point of each variable and the sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (+LR), and negative likelihood ratio (LR) of this cut-off point were obtained using the Juden index. To determine the most reliable screening tool among these four variables, a pairwise comparison of these variables was performed by determining the difference between the areas under the curve using the Hanley and McNeil method.

Results of the research and discussion

The study involved 81 children with asthma. No significant statistical difference was found between the groups when taking a medical history. This concerned the age of the children and the presence of atopy in close relatives (first-degree relatives) (atopic dermatitis, allergic rhinitis, allergic diseases in the family, asthma in the family). Differences were found in two anamnestic indicators: boys statistically predominated in mild asthma, other groups had no significant differences, and the duration of the disease in patients with severe asthma was statistically significant. In the laboratory examination, statistically significant increases in IgE and C-reactive protein (CRP) levels were found in patients with severe asthma compared with mild asthma. Results, lung function tests: FEV1 (Forced Expiratory Volume in one second), Tiffno test – FEV1/FVC (Forced Vital Capacity), PEF (Peak Expiratory Flow), were processed using the Kruskal–Wallis test. This criterion was significantly high: $H_{FEV1} = 39.087$; $p < 0.001$, $H_{FEV1/FVC} = 41.766$; $p < 0.001$,

H PEF = 33.420; $p < 0.001$. There was also a statistically significant decrease in lung function in patients with severe asthma compared with mild asthma (Table).

The level of VWF in the blood serum of children with asthma

Statistical processing using the Kruskal–Wallis test revealed the presence of a highly significant H-criterion, which allowed us to conclude that the levels of VWF have a significant difference in the groups, and given that the distribution into groups was carried out depending on the severity of asthma, it can be assumed that the levels of VWF depend on the severity. When calculating the differences between groups using the Mann–Whitney test, increased levels of VWF were found in children with asthma in all groups, with the highest levels in children with severe asthma (Figure 1).

A negative correlation was found between the level of VWF in children's serum and FEV1 $r = -0.603$, $p < 0.05$; FEV1/FVC $r = -0.582$, $p < 0.05$; PEF $r = -0.537$, $p < 0.05$.

The biserial correlation was used to assess the relationship between the level of VWF and the presence of allergic diseases in the family history. The existence of a strong relationship was determined: $r_{rb} = 0.79$, $p < 0.05$, $T = 4.16$.

The biserial correlation was also used to assess the relationship between VWF levels and CRP elevation in the blood. The existence of a strong relationship was determined: $r_{rb} = 0.81$, $p < 0.01$, $T = 4.16$.

The vascular endothelium at rest plays an important protective role in the body, but in the event of damage or inflammation, the endothelium reacts quickly, releasing a variety of biologically active substances [13,25]. The occurrence of endothelial dysfunction is a reaction to its damage.

Scientists are constantly searching for markers of endothelial dysfunction, and one of the already identified ones is VWF, which is stored in the Weibel–Palade bodies of the pulmonary vascular endothelium and released from ECs in response to damage [1,22,27].

In our study, we found elevated levels of VWF in all children with different degrees of partially controlled asthma at the height of clinical manifestations. These data indicate the presence of endothelial dysfunction.

Similar data were reflected in scientific papers where the object of study was childhood asthma in exacerbation and remission. Both conditions were accompanied by an increase in VWF levels, but

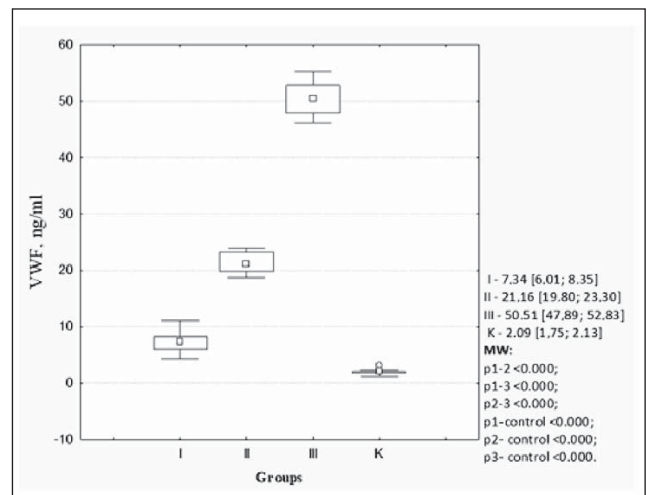


Fig. 1. Statistical indices of the Von Willebrand Factor, (Me (Lq; Uq))

the highest levels were observed in patients with extensive clinical manifestations [11]. Increased levels of VWF have also been reported by researchers studying asthma in adults in remission [15].

It is not known for certain whether the presence of an increased amount of VWF indicates the cause or consequences of endothelial dysfunction, but changes in its levels are directly or indirectly related to the onset of the pathological process [1].

Statistical processing of VWF levels using the Kruskal–Wallis test revealed a significant difference in the groups, and given that the groups were divided according to the severity of asthma, it can be assumed that VWF levels depend on the severity of asthma. The highest values of VWF in our study correspond to severe asthma.

Scientists studying the risk of venous thromboembolism in adult patients with stable asthma (mild, severe and prednisone) found that VWF levels increase with increasing asthma severity [20].

Our study revealed a negative correlation between VWF and indicators of external respiratory function. The highest levels of VWF were associated with reduced lung function.

This fact is confirmed in scientific practice, given that one of the factors of damage in uncontrolled or poorly controlled asthma is chronic hypoxia. Taking into account that lung ECs are an important component of the alveolar gas exchange apparatus, their damage occurs with a constant lack of oxygen [4,23].

A group of researchers who studied asthma in adults aged 18–70 years with stable asthma found a negative correlation between endothelial damage and external breathing function, which is consis-

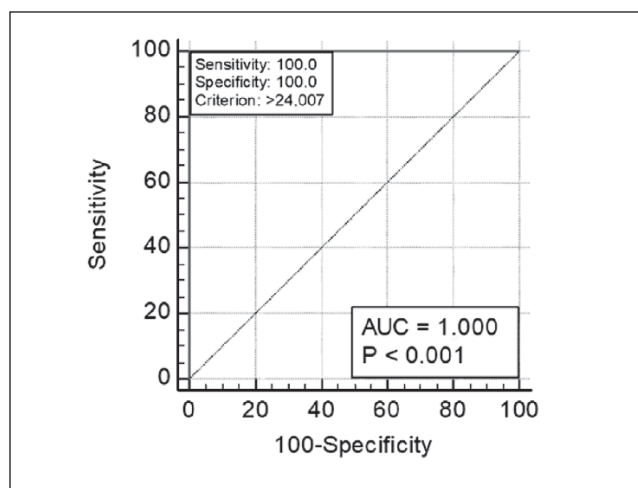


Fig. 2. ROC curves for von Willebrand factor as a biomarker of the severity of asthma in children

tent with our data, but they used brachial artery dilatation and common carotid intima-media thickness as markers of endothelial damage [9]. They claim that this negative correlation between external breathing functioned indicators of external respiratory function was found by them for the first time [15].

Scientists conducting research in children with periodic and recurrent wheezing found that in the latter, lung function decreases over time (5–7 years), indicating not only the negative impact of the number of obstructions, but also the chronic nature of the process [21].

The presence of an inflammatory process in our study is supported by the data on elevated CRP levels in children with severe asthma. A positive relationship between VWF and CRP in patients with severe asthma was observed in the biserial correlation calculation.

Scientists call CRP one of the markers of systemic inflammation [15]. Scientists study the informativeness of CRP as an indicator of inflammation in various diseases, including pathologies of the bronchopulmonary system [7]. The data indicate that it is more informative at the peak of the inflammatory process, but may also have elevated levels when clinical manifestations subside.

In favor of the chronic nature of inflammation, our study obtained the following data: a link was found between the duration of the disease and the severity of asthma, and a positive correlation was found between the level of VWF and the duration of the disease.

Modern studies show a link between elevated levels of VWF and the formation of chronic inflammation in children with diagnosed asthma and

at the stage of its formation [10]. These studies have made it possible to see dynamic changes in VWF levels at the height of clinical manifestations of asthma and multiple bronchial obstruction in children, and in the period outside of exacerbations.

The non-hemostatic role of VWF is still not fully understood, but the occurrence of disorders in the coagulation and anticoagulation system, where the role of VWF is well known, in various inflammatory processes of the respiratory tract has been proven by modern scientists. Such data were obtained in studies of children and adults with acute respiratory distress syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia [3,5,25].

This suggests that both acute and chronic pathological conditions can lead to endothelial dysfunction.

The ROC analysis made it possible to determine the cut-off values of VWF in the blood serum that were prognostically significant in terms of asthma severity. It was found that VWF > 24.007 ng/ml had prognostic significance for severity among children with asthma (Figure 2).

The limitation of this study is the presence of concomitant allergic pathology in patients: atopic dermatitis (45%), allergic rhinitis (72%) or their combination (29%). These comorbidities can also affect serum VWF levels [11].

Conclusions

In all patients with asthma during the period of clinical manifestations, the levels of VWF are elevated, indicating endothelial dysfunction.

The highest levels of VWF in the blood serum are associated with severe asthma, indicating an increase in the intensity of endothelial damage.

The presence of a significant negative correlation between the VWF and indicators of external respiratory function confirms its dependence on the severity of the disease.

The positive correlation between the VWF and the duration of asthma and the presence of increased CRP levels confirms the thesis that the VWF is involved in chronic inflammation.

The concentration of VWF in the blood serum of children with asthma above VWF > 24.007 ng/ml can be considered as an additional marker of its severity.

The results of our study will probably be able to influence the further tactics of examination and treatment of patients with asthma.

Gratitude. We thank all patients and their families for agreeing to participate in our study. He also expresses his sincere gratitude to all the participants who spent their time for their contribution to this study.

This article is part of the research work of the Department of Pediatrics No. 2, with the financial support of Kharkiv National Medical University.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Agostini S, Lionetti V. (2017). New insights into the non-hemostatic role of von Willebrand factor in endothelial protection. The IACS 4th Cardiovascular Forum for Promoting Centers of Excellence and Young Investigators, Quebec, Canada, September 2016. Can J Physiol Pharmacol. 95: 1183–1189.
- Eelen G, de Zeeuw P, Simons M, Carmeliet P. (2015). Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature. Circ Res. 116: 1231–1244. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302855.
- El Basset Abo El Ezz AA, Abd El Hafez MA, El Amrousy DM et al. (2017). The predictive value of Von Willebrand factor antigen plasma levels in children with acute lung injury. Pediatr Pulmonol. 52: 91–97.
- Gheware A, Panda L, Khanna K et al. (2021, May 1). Adhatoda vasica rescues the hypoxia-dependent severe asthma symptoms and mitochondrial dysfunction. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 320 (5): L757–L769. Epub 2021 Feb 10. doi: 10.1152/ajplung.00511.2020.
- Goncharova EA, Chan SY, Ventetulo CE, Weissmann N, Schermuly RT, Mullin CJ, Gladwin MT. (2020). Update in pulmonary vascular diseases and right ventricular dysfunction 2019. Am J Respir Crit Care Med. 202: 22–28. doi: 10.1164/rccm.202003-0576UP.
- Green CE, Turner AM. (2017). The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [COPD]. Respir Res. 18: 20. doi: 10.1186/s12931-017-0505-1.
- Guo L, Lv H, Wang J, Zhang B, Zhu Y, Zhang X et al. (2023, Apr 20). Predictive value of high sensitivity C-reactive protein in three-vessel disease patients with and without type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 22 (1): 91. doi: 10.1186/s12933-023-01830-7. PMID: 37081535; PMCID: PMC10120230.
- Hashmi MF, Tariq M, Cataletto ME. (2023). Asthma. StatPearls. Treasure Island (FL). PMID: 28613651 Bookshelf ID: NBK430901 Free Books & Documents.
- Makieieva N, Butov D, Vasylenko Y, Biriukova M, Serhiienko K, Morozov O. (2019). Endothelial Dysfunction in Children with Clinically Stable and Exacerbated Asthma. Advances in Respiratory Medicine. 87 (1): 7–13. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2019.0002>.
- Makieieva N, Malakhova V, Vasylenko Y, Biriukova M. (2020). Is willebrand factor indicative of chronic inflammation in children with asthma? Turk Thorac J. 21 (6): 362–366.
- Manuyakorn W, Mairiang D, Sirachainan N, Kadegeasem P, Kamchaisatian W, Benjaponpitak S, Chuansumrit A. (2016). Blood Coagulation and Asthma Exacerbation in Children. Int Arch Allergy Immunol. 170 (2): 75–83. Epub 2016 Jul 26. doi: 10.1159/000446775. PMID: 27454316.
- Manz XD, Bogaard HJ, Aman J. (2022, Nov). Regulation of VWF (Von Willebrand Factor) in Inflammatory Thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 42 (11): 1307–1320. Epub 2022 Sep 29. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318179.
- Mojzisch A, Brehm MA. (2021, Sep 8). The Manifold Cellular Functions of von Willebrand Factor. Cells. 10 (9): 2351. doi: 10.3390/cells10092351.
- Ochoa CD, Wu S, Stevens T. (2010, Apr). New developments in lung endothelial heterogeneity: Von Willebrand factor, P-selectin, and the Weibel-Palade body. Semin Thromb Hemost. 36 (3): 301–308. Epub 2010 May 20. doi: 10.1055/s-0030-1253452.
- Pacholczak-Madej R, Kuszmiarski P, Iwaniec T, Zaręba L, Zarychta J, Walocha JA et al. (2021, Oct 25). Endothelial Dysfunction and Pentraxin-3 in Clinically Stable Adult Asthma Patients. J Invest Allergol Clin Immunol. 31 (5): 417–425. Epub 2020 May 6. doi: 10.18176/jiaci.0563.
- Pi X, Xie L, Patterson C. (2018). Emerging roles of vascular endothelium in metabolic homeostasis. Circ Res. 123: 477–494. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313237.
- Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. (2021). Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. Angiology. 72 (7): 604–615. doi: 10.1177/0003319720987752.
- Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brutsche GG, Buhl R, Cruz AA, Duijts L, Drazen JM, FitzGerald JM, Fleming LJ, Inoue H, Ko FW, Krishnan JA, Levy ML, Lin J, Mortimer K, Pitrez PM, Sheikh A, Yorgancioglu AA, Boulet LP. (2021). The Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. Eur Respir J. 59 (1): 2102730. doi: 10.1183/13993003.02730-2021.
- Satta E, Alfarone C, De Maio A et al. (2022, Jan 18). Kidney and lung in pathology: mechanisms and clinical implications. Multidiscip Respir Med. 17 (2): 819. doi: 10.4081/mrm.2022.819.
- Sneeboer MMS, Majoor CJ, de Kievit A, Meijers JCM, van der Poll T, Kamphuisen PW, Bel EH. (2016, Jun). Prothrombotic state in patients with severe and prednisolone-dependent asthma. J Allergy Clin Immunol. 137 (6): 1727–1732. Epub 2015 Dec 20. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.038. PMID: 26714414.
- Soh JE, Kim KM, Kwon JW, Kim HY, Seo JH, Kim HB et al. (2017, Oct 8). Recurrent wheeze and its relationship with lung function and airway inflammation in preschool children: a cross-sectional study in South Korea. BMJ Open. 7 (10): e018010. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018010.
- Sottile PD, Albers D, Moss MM. (2018). Neuromuscular blockade is associated with the attenuation of biomarkers of epithelial and endothelial injury in patients with moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 22: 63. doi: 10.1186/s13054-018-1974-4.
- Taytard J, Lacin F, Nguyen TL, Boizeau P, Alberti C, Beydon N. (2020, Jun). Children with uncontrolled asthma and significant reversibility might show hypoxaemia. Eur J Pediatr. 179 (6): 999–1005. Epub 2020 Feb 4. doi: 10.1007/s00431-020-03600-z. PMID: 32020332.

24. Tinschert P, Rassouli F, Barata F et al. (2019, Jan 7). Prevalence of nocturnal cough in asthma and its potential as a marker for asthma control (MAC) in combination with sleep quality: protocol of a smartphone-based, multicentre, longitudinal observational study with two stages. *BMJ Open*. 9 (1): e026323. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026323.
25. Yang X, Chang Y, Wei W. (2016). Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm*: 6813016. Epub 2016 Mar 30. doi: 10.1155/2016/6813016.
26. Yeromenko GV, Ospanova TS, Bezditko TV. (2018). Features of profibrotic markers and endothelial diffusion in patients with bronchial asthma and comorbidity with obesity and type 2 sugar diabetes. *ScienceRise: Medical Science*. 7 (27): 35–28. [Єрьоменко ГВ, Оспанова ТС, Бездітко ТВ. (2018). Особливості профібротичних маркерів та ендотеліальної дисфункції у хворих на бронхіальну астму та в коморбідності ожирінням та цукровим діабетом 2 типу. *ScienceRise: Medical Science*. 7 (27): 35–28]. doi: 10.15587/2519-4798.2018.148972.
27. Zhang F, Yang XC, Jia XW et al. (2017). Von Willebrand factor and ADAMTS13 plasma in older patients with high CHA2DS2-VASc Score with and without atrial fibrillation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 21: 4907–4912.
28. Zhang J, Zhao L, Zhao D et al. (2019, Aug 26). Reliability and validity of the Chinese version of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK) in preschool children with asthma: a prospective validation study. *BMJ Open*. 9 (8): e025378. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025378.
29. Zinter MS, Delucchi KL, Kong MY et al. (2019). Early plasma matrix metalloproteinase profiles. A novel pathway in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 199: 181–189.
-

Відомості про авторів:

Макєєва Наталія Іванівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, просп. Науки, 4. <https://orcid.org/0000-0003-3462-7808>.
Андрущенко Віра Віталіївна — аспірант каф. педіатрії №2 Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, просп. Науки, 4. <https://orcid.org/0000-0002-5254-2501>.
Стаття надійшла до редакції 13.06.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.

УДК 613.71-053.6:616-036.21+616-084

Л.І. Рак¹, В.Л. Кашіна–Ярмак^{1,2}, А.В. Єщенко^{1,3}

Фізична активність підлітків в умовах соціального обмеження

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

³Харківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 39-46. doi 10.15574/SP.2023.133.39

For citation: Rak LI, Kashina-Yarmak VL, Yeshchenko AV. (2023). Physical activity of teenagers in conditions of social restriction. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 39-46. doi 10.15574/SP.2023.133.39.

Зменшення активного руху є причиною багатьох захворювань сучасної людини. Більшість школярів в Україні (70,6% хлопців і 83,0% дівчат, 2016 р.) не виконували рекомендації щодо фізичної активності (ФА). За період карантину у зв'язку з пандемією COVID-19 ФА дітей обмежувалась у багатьох країнах світу. Підвищення рухової активності є одним із потужних засобів профілактики низки серцево-судинних хвороб і порушень метаболізму.

Мета — визначити рівні ФА підлітків в умовах карантинних обмежень у зв'язку з пандемією COVID-19; встановити види діяльності, що забезпечують достатню та низьку рухову активність; позначити шляхи підвищення ФА в підлітковому віці.

Матеріали та методи. Проаналізовано 138 анкет підлітків віком 10–18 років (68 дівчат і 70 хлопців), час анкетування — з весни 2020 року по лютий 2022 року. ФА оцінено за допомогою Міжнародного адаптованого опитувальника з фізичної активності. Враховано всі види ФА впродовж тижня (спортивні секції, активні ігри, ранкова зарядка, піші прогулянки, заняття фізичного виховання) та час, який витрачався на кожен вид. Загальна оцінка до 7 балів відповідала низькій ФА, від 7 до 8,9 — помірній, більше 9 — високій ФА.

Результати. 50,1% підлітків характеризувалися низькою ФА, 22,4% — середньою, 27,5% — високою. У групі підлітків із низькою ФА лише третина мали рухові ігри на свіжому повітрі та ранкову зарядку, 62% із них відвідували заняття фізкультури та 18% — спортивну секцію. Діти із середньою ФА у 35% випадків відвідували секцію, 84% — заняття фізкультури, кожний другий робив ранкову зарядку й мав активні ігри. Висока ФА складалася з поєднання занять спортом (82%) і уроків фізкультури (87%), активних ігор (66%) та ранкової зарядки (68%). Майже всі підлітки незалежно від рівня ФА мали піші прогулянки, але в кожного третього з низькою ФА їхня тривалість не перевищувала 30 хвилин. За середньої та високої ФА тривалість прогулянок у більшості осіб становила понад 40 хвилин.

Висновки. Найважливішим завданням освітян, батьків, лікарів і держави в цілому є підвищення мотивації підлітків до фізичної культури та розширення оздоровчо-спортивних напрямків, адаптація їх у періоди соціальних обмежень. Для досягнення оптимальної ФА мають значення як різноманіття видів активності, так і їхня тривалість.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: підлітки, фізична активність, соціальні обмеження, карантин, пандемія COVID-19, спортивні заняття, профілактика неінфекційних хвороб.

Physical activity of teenagers in conditions of social restriction

L.I. Rak¹, V.L. Kashina–Yarmak^{1,2}, A.V. Yeshchenko^{1,3}

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

²V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

³Kharkiv National Medical University, Ukraine

A decrease in active movement is the cause of many diseases of modern man. The majority of schoolchildren in Ukraine (70.6% of boys and 83.0% of girls, 2016) did not follow recommendations for physical activity (PA). During the quarantine due to the COVID-19 pandemic, children's PA was limited in many countries of the world. Increasing motor activity is one of the powerful means of preventing a number of cardiovascular diseases and metabolic disorders.

Purpose — to determine the levels of PA of adolescents in the conditions of quarantine restrictions in connection with the COVID-19 pandemic; to establish the types of activities that ensure sufficient and low motor activity; to indicate ways of increasing it in adolescence.

Materials and methods. The analysis of 138 questionnaires of teenagers aged 10–18 from spring 2020 to February 2022 was carried out: 68 girls and 70 boys. PA of adolescents was assessed using the International Adapted Physical Activity Questionnaire. All types of PA during the week (sports sections, active games, morning exercise, hiking, physical education classes) and the time spent on each type were taken into account. A total score of up to 7 points corresponded to low PA, from 7 to 8.9 to moderate, more than 9 to high PA.

Results. 50.1% of teenagers had low FA, 22.4% middle, and 27.5% high. In the group of teenagers with low PA, only a third had motor games in the fresh air and morning exercises, 62% of them attended physical education classes and 18% — a sports section. Children with average PA in 35% of cases attended the section, 84% — physical education classes, and every second one did morning exercises and had active games. High PA consisted of a combination of sports (82%) and physical education lessons (87%), active games (66%) and morning exercises (68%). Almost all teenagers, regardless of the level of PA, had walks, but for every third person with low PA, their duration did not exceed 30 minutes. With average and high PA, the duration of walks in most people was more than 40 minutes.

Conclusions. A more important task for educators, parents, doctors and the state as a whole is to increase the motivation of teenagers to physical culture and expand health and sports areas, their adaptation in periods of social restrictions. To achieve optimal PA, both the variety of types of activity and their duration are important.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Keywords: teenagers, physical activity, social restrictions, quarantine, COVID-19 pandemic, sports activities, prevention of non-communicable diseases.

Науково-технічний прогрес зумовив малорухомий, психічно і емоційно напружений характер життя людства. Гіподинамія — недостатнє фізичне навантаження — стала характерною особливістю життя багатьох сучасних людей. Зменшення активного руху є причиною багатьох захворювань сучасної людини, зумовлює сповільнення розвитку в дитячому і підлітковому віці, прискорює передчасне старіння та зменшення тривалості життя.

За даними глобального дослідження Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), проведеному у 2001–2016 рр. у 146 країнах світу, 76,7% українських підлітків мали недостатню фізичну активність (ФА). В опитуванні взяли участь понад 1,5 млн підлітків віком 11–17 років. У 2016 р. в Україні 70,6% хлопців і 83,0% дівчат не виконували рекомендацій щодо ФА, тобто не мали її принаймні впродовж однієї години на день. У досить великої частки країн ситуація ще гірша, наприклад, у США недостатня ФА фіксувалася у 72% підлітків, в Індії — у 73,9%, а в Південній Кореї — близько 94%. Практично в усіх країнах, де проводилися дослідження, дівчата виявилися менш активними за хлопців [9]. Найбільша різниця залежно від статі спостерігалася в США та Ірландії, де недостатньо фізично активними були 64,0% хлопців і 80,5% дівчат та 63,5% хлопців і 80,5% дівчат відповідно [7].

Науковцями доведено, що двох-трьох уроків фізичної культури на тиждень замало для забезпечення фізіологічних процесів росту та розвитку дітей шкільного віку [8]. Щонайменше необхідно 12–14 годин різноманітної рухової активності (ігри, ходьба, біг, ранкова гімнастика, заняття спортом тощо), тобто в середньому 3,5–4,8 години на добу. Але, за даними статистики, лише близько 15–20% учнів додатково займаються позанавчальною руховою діяльністю [18]. Є проблемою заохочення інших 75–80% до додаткових занять фізичною культурою і спортом. В умовах навчальних закладів і в сім'ї підлітків існує великий потенціал щодо збереження та поліпшення здоров'я дітей за рахунок збільшення рухової активності.

У 2018 р. Всесвітня асамблея охорони здоров'я затвердила новий світовий план дій з рухової активності на 2018–2030 рр., метою якого є зниження малорухомого способу життя в дорослих і підлітків на 15% [7]. Цей план спрямований на профілактику серцево-судинних

і метаболічних захворювань, які призводять до втрати працездатності людей, скорочують їхнє життя, та невпинне зростання яких спостерігається у всьому світі. ВООЗ рекомендує усім країнам створювати та впроваджувати національні програми щодо рухової активності відповідно до рекомендацій ВООЗ [4]. Після останнього перегляду у 2022 р. вони мають такий вигляд:

«Дітям та підліткам у віці 5–17 років рекомендується:

1. Приділяти фізичній активності середньої та високої інтенсивності не менше 60 хвилин на день протягом усього тижня, переважно з аеробним навантаженням.
2. Приділяти мінімум 3 рази на тиждень для аеробної фізичної активності високої інтенсивності, а також тим її видам, які зміцнюють скелетно-м'язову систему.
3. Слід обмежити час, що проводиться в положенні сидючи або лежачи, особливо перед екраном у розважальних цілях» [23].

Глобальна пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) призвела до обмежень, які змусили підлітків залишатися вдома та вплинули на їхні харчові звички і спосіб життя з потенційним негативним впливом на здоров'я.

Дослідження, які проводилися протягом періоду жорсткого карантину в різних країнах, були присвячені порівнянню тривалості ФА та часу, проведеному перед екраном, у дітей віком від 4 років, підлітків і молоді. Виявлено зниження спортивної активності та збільшення часу, що проводиться за екраном для розваг [12,15,21]. У деяких країнах знизилася загальна ФА [2,3,6,22], але, наприклад, у Німеччині збільшилася повсякденна ФА, що призвело до загального збільшення ФА серед дітей та підлітків [1,20].

В умовах карантину очікувано зберігалася низька частка (19,0%) дітей, які виконували глобальні рекомендації ВООЗ щодо ФА [10].

Мета дослідження — визначити рівні ФА підлітків в умовах карантинних обмежень у зв'язку з пандемією COVID-19; встановити види діяльності, що забезпечують достатню та низьку рухову активність; позначити шляхи підвищення ФА в підлітковому віці.

Матеріали та методи дослідження

Рівень ФА підлітків визначено за допомогою анкетування з використанням модифікованої і адаптованої анкети для оцінки фізичної актив-

Таблиця 1
Частота виконання різних видів активності підлітками з різним рівнем фізичної активності (% \pm m)

Вид активності	Рівень ФА		
	низька, n=69	середня, n=31	висока, n=38
Відвідування секцій	18,8 \pm 4,7 ^{1,2}	35,4 \pm 8,6 ²	81,6 \pm 6,3
Активні ігри	30,4 \pm 5,5 ^{1,2}	51,6 \pm 9,0	65,8 \pm 7,7
Ранкова зарядка	34,8 \pm 5,7 ²	51,6 \pm 9,0	68,4 \pm 7,5
Прогулянки	97,1 \pm 2,0	96,8 \pm 3,2	100
Відвідування уроків фізичного виховання	62,3 \pm 5,8 ^{1,3}	83,9 \pm 6,6	86,8 \pm 5,5

Примітки: 1 — $p < 0,05$ порівняно з підлітками з середньою ФА; 2 — $p < 0,01$ порівняно з підлітками з високою ФА; 3 — $p < 0,05$ порівняно з підлітками з високою ФА.

ності — МАОФА (за авторським свідоцтвом О.В. Морозова, О.А. Будрейко, С.О. Чумак АС № 51514 «Спосіб оцінки фізичної активності дітей і підлітків» [13]. Під час її заповнення враховано всю ФА протягом тижня, протягом усього дня, під час навчання та в позанавчальний час. Усі варіанти скомпоновано в п'ять типів: відвідування секцій, спортивні та активні ігри, ранкова зарядка, динамічні прогулянки, відвідування уроків фізичного виховання (виконання справ дистанційно під керівництвом учителя онлайн у визначений для уроку фізичного виховання час). Кожний тип ФА має градації залежно від витраченого часу: до 10 хвилин — 1-ша градація, якій надається 1 бал, 10–20 хвилин — 2-га градація, 2 бали, 20–30 хвилин — 3-тя градація, 3 бали, 40–60 хвилин — 4-та градація, 4 бали, понад годину — 5-та градація, 5 балів. Результат підраховано у вигляді загального середнього балу всіх типів активності на день. Розподіл балів за рівнем ФА: до 7 балів — низька, від 7 до 8,9 бала — помірна, понад 9 балів — висока.

Анкетування проведено з весни 2020 року по лютий 2022 року. Проаналізовано 138 анкет підлітків віком 10–18 років, 68 дівчат (середній вік — 14 років 8 місяців \pm 2,5 місяці) і 70 хлопців (середній вік — 14 років 5 місяців \pm 2 місяці). Низьку ФА мали 50,1%, середню — 22,4%, високу — 27,5% підлітків. Серед дівчаток низька ФА реєструвалася в 51,5%, середня — в 19,1%, висока — в 29,4%. У хлопців розподіл залежно від рівня ФА був подібним: 48,6% мали низьку, по 25,7% — середню і високу активність.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. Від батьків дітей, а також підлітків від 14 років отримано інформовану згоду щодо участі в дослідженні.

Статистичну обробку результатів проведено за допомогою методу кутового перетворення Фішера, розбіжності вважалися статистично значущими за імовірності 95% та вище ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

За загальним балом тільки половина підлітків мали середній та високий рівень ФА: 22,4% і 27,5% відповідно, що загалом співпадає з даними щодо рівня ФА школярів нашого регіону, отриманих у докарантинний період [17]. Співвідношення дівчат до хлопців дорівнювало практично 1 в групах із низькою та високою ФА, 1:1,38 — у групі з середньою ФА. За середніми показниками загального балу вірогідної різниці залежно від статі не встановлено: він становив у групі з низькою ФА у дівчат $4,79 \pm 0,23$ бала, у хлопців — $5,02 \pm 0,22$ бала; із середньою ФА — $8,00 \pm 0,13$ бала і $8,06 \pm 0,12$ бала; з високою ФА — $11,00 \pm 0,33$ бала і $11,53 \pm 0,43$ бала, відповідно.

У групі з низькою ФА частота виконання кожного виду активності, окрім прогулянок на свіжому повітрі, очікувано була достовірно нижчою порівняно з підлітками з високою ФА, особливо за варіантами відвідування секцій, спортивних й активних ігор та ранкової зарядки (табл. 1). Також підлітки з низькою ФА з вірогідністю $p < 0,05$ рідше відвідували заняття фізичного виховання.

Найбільш цікавим здавалося визначення різниці між групами з низькою та середньою ФА для обґрунтування можливостей розширення ФА. За даними таблиці 1, частота таких видів активності, як відвідування секцій, активні ігри та відвідування уроків фізичного виховання, за низької ФА була достовірно меншою порівняно з групою підлітків із середнім рівнем ФА. Різниця за частотою ранкової зарядки досягала $p = 0,1$. Тобто можна припустити, що активність підлітка тільки у вигляді прогулянок, навіть у поєднанні з іншим окремим видом діяльності,

Таблиця 2

Частота виконання різних видів активності підлітками з високим рівнем фізичної активності залежно від статі (% \pm m)

Вид активності	Висока ФА	
	дівчата, n=20	хлопці, n=18
Відвідування секцій	85,0 \pm 8,2	77,8 \pm 10,1
Активні ігри	65,0 \pm 10,9	66,7 \pm 11,4
Ранкова зарядка	70,0 \pm 10,5	66,7 \pm 11,4
Прогулянки	100	100
Відвідування уроків фізичного виховання	85,0 \pm 8,2	88,9 \pm 7,8

Таблиця 3

Частота виконання різних видів активності підлітками з низьким і середнім рівнем фізичної активності залежно від статі (% \pm m)

Вид активності	Рівень ФА			
	низька		середня	
	дівчата, n=35	хлопці, n=34	дівчата, n=13	хлопці, n=18
Відвідування секцій	20,0 \pm 6,8	17,6 \pm 6,5	30,8 \pm 13,3	38,9 \pm 11,8
Активні ігри	22,3 \pm 7,0	38,2 \pm 8,3	38,5 \pm 14,0	61,1 \pm 11,8
Ранкова зарядка	40,0 \pm 8,3	29,4 \pm 7,8	61,5 \pm 14,0	44,4 \pm 12,1
Прогулянки	100	94,1 \pm 4,0	100	94,4 \pm 5,6
Відвідування уроків фізичного виховання	54,3 \pm 8,4	70,6 \pm 7,8	61,5 \pm 14,0*	100

Примітка: * — $p < 0,05$ між дівчатами та хлопцями.

не дає змоги досягти необхідного середнього рівня ФА.

Проведення аналізу за окремими видами активності залежно від статі в групі з високою ФА встановило повну ідентичність частот у дівчат і хлопців за всіма варіантами активності (табл. 2).

Під час визначення статевих відмінностей за окремими видами активності в групах із низьким і середнім рівнем ФА визначалися певні тенденції, хоча вірогідна різниця ($p < 0,05$) отримана лише стосовно відвідування занять фізичним вихованням у групі із середнім рівнем ФА (табл. 3). Але звертали на себе увагу більша прихильність у хлопців до спортивних і активних ігор (частота переважала в 1,6–1,7 раза порівняно з дівчатами в обох групах) та занять фізичним вихованням, а дівчат — до ранкової зарядки (частота переважала в 1,4 раза порівняно з хлопцями в обох групах).

На другому етапі дослідження проаналізовано тривалість часу на різні види активності, яку витрачали підлітки окремих груп. Щодо занять у спортивних секціях і відвідування уроків фізичного виховання, то очікувано тривалість тренувань/уроків становила або 40–60 хвилин, або півтори-дві години. Вона не відрізнялася в підлітків різних груп, тобто основна різниця за цими видами активності стосувалася саме їхньої наявності, що і відобразилося у вірогідній різниці їхніх частот.

Суттєві результати отримано стосовно тривалості такого виду активності, як спортивні й активні ігри. Так, більшість підлітків із середньою та високою ФА виділяли для ігор від 20 хвилин і більше, що відповідало середній та вищій градаціям (3–5-та). Серед підлітків із середньою ФА відсоток таких осіб становив 77,8–81,8% у різні дні тижня, а в неділю 77,8% з них мали спортивні та активні ігри протягом 40 і більше хвилин (градації 4–5-та). У групі з високою ФА також у різні дні відсоток тривалості ігор більше 20 хвилин становив від 75,0% до 89,5%, а в неділю 47,5% підлітків приділяли цьому виду активності понад годину (найвища градація; $p < 0,05$ порівняно з 16,7% за низької ФА та в 1,5 раза вище, ніж 33,3% за середньої ФА).

На відміну від них, підлітки з низькою ФА, якщо мали таку активність, то витрачали на ігри у 60,0% до 20 хвилин не щодня (градації 1–2-га) ($p < 0,05$ порівняно з особами із середньою та високою ФА). Понад 30 хвилин жвавих ігор мали лише 23,8% фізично неактивних підлітків (3 хлопці та 2 дівчини) два рази на тиждень. Тільки в неділю тривалість ігор дещо підвищувалася: 66,7% приділяли цьому виду активності 20 хвилин і більше ($p = 0,06$ порівняно з іншими днями).

При зіставленні різниці в тривалості часу, відведеного на спортивні та активні ігри, залежно від статі між групами з низькою та середньою

Таблиця 4

Частота прогулянок різної тривалості в підлітків із різним рівнем фізичної активності (%)

Тривалість прогулянок	Рівень ФА		
	низька, n=67	середня, n=30	висока, n=38
До 20 хвилин	у будні 15,7–19,1 ² , у вихідні 5,8–7,3	6,7–7,4	0–5,7
20–30 хвилин	13,0–16,7 ¹	3,7–4,0	у будні 17,1–19,4, у вихідні 5,7–8,1
40 хвилин і більше	у будні 64,6–68,1 ¹ , у вихідні 81,8–88,5	79,3–89,3	у будні 77,1–77,8, у вихідні 91,9–94,3

Примітки: 1 — $p < 0,05$ порівняно з підлітками з середньою ФА; 2 — $p < 0,05$ порівняно з підлітками з високою ФА.

ФА, вона була більш суттєвою серед дівчат, а між групами з низькою і середньою порівняно з високою ФА — серед хлопців.

Подібна ситуація відзначалася і стосовно тривалості ранкової зарядки. Частіше підлітки усіх досліджуваних груп витрачали на неї 5–10 або 10–20 хвилин майже щоденно. У групі з низькою ФА ті, хто займався найкоротший термін, становила половину і тільки в суботу за рахунок появи випадків із більшою тривалістю (20–40 хвилин) цей відсоток знижувався до 30,8%. На відміну від них, у групах із середньою ФА відсоток тих, хто витрачав до 10 хвилин на ранкову зарядку, незалежно від дня тижня становив 21,4–25,0% ($p = 0,05$ порівняно з підлітками з низькою ФА), більшість займалася протягом 10–20 хвилин. У групі з високою ФА 28,0–30,4% осіб витрачали на ранкову зарядку мінімальний час, але підвищувався відсоток підлітків, які займалися зарядкою 20 і більше хвилин: він дорівнював від 21,7% до 34,8% у різні дні, що було вірогідно частіше порівняно з особами з низькою ФА (5,6%, $p < 0,05$) та дещо частіше — порівняно з підлітками з середньою ФА (16,7–25,0%). Суттєвих статевих розбіжностей щодо тривалості ранкової зарядки залежно від рівня ФА не встановлено. Тобто традиційні рекомендації щодо тривалості ранкової зарядки від 10 до 20 хвилин не менше 4–5 разів на тиждень і на сьогодні є актуальними.

Також певні відмінності встановлено щодо тривалості прогулянок на свіжому повітрі в підлітків із різним рівнем ФА. Так, прогулянки 40 хвилин і більше мали тільки дві третини осіб із низькою ФА, що було рідше порівняно з підлітками з середньою ($p < 0,05$) та високою ФА ($p = 0,08$) (табл. 4). Практично кожний шостий-п'ятий підліток із низькою ФА мав лише до 20 хвилин пішої ходьби. Три хлопці (два — з низькою ФА, один — із середньою ФА) взагалі не мали такого роду активності, що становило 2,2%. У зв'язку з наявністю прогулянок різної

тривалості в різні дні тижня (навчальні, вихідні) у таблиці 4 наведено мінімальні та максимальні частоти осіб, які мали прогулянки відповідних градацій.

Менша частота тривалих прогулянок у підлітків із низькою ФА обумовлена вірогідно вищим відсотком найкоротших прогулянок (5–20 хвилин) порівняно з особами з високою ФА та прогулянок протягом 20–30 хвилин порівняно з підлітками з середньою ФА. Тільки у вихідні дні цей показник підвищувався, досягаючи рівня інших груп. Тобто, незважаючи на однакові показники прогулянок за частотою, що й в осіб із достатньою ФА, її коротка тривалість не дає змоги значно підвищити рівень ФА в кожного третього підлітка.

Суттєвіша різниця в тривалості прогулянок спостерігалася в дівчат із низькою порівняно з середньою ФА. Так, на наявність прогулянки до 20 хвилин у групі з середньою ФА вказала лише одна дівчина в один день тижня, а серед дівчат із низькою ФА найкоротші прогулянки мали від 8,3% до 16,0% у різні дні ($p < 0,05$). Відповідно на тривалі прогулянки (від 40 хвилин, градації 4–5-та) вказували лише 69,2–75,0% дівчат із низькою ФА порівняно з 76,9–91,7% за середньої ФА.

Отже, за даними чисельних досліджень, у різних країнах світу останніми роками спостерігається тенденція до зниження ФА підлітків і молоді внаслідок збільшення навчального процесу в закладах освіти, що беззаперечно негативно впливає на їхній фізичний стан, розвиток хронічних неінфекційних захворювань, поширення граничних станів. Значна частка українських школярів і студентів, на жаль, мають суттєві відхилення в стані здоров'я. У якості одного з вагомих факторів профілактики погіршення здоров'я підростаючого покоління можна вважати залучення більшої кількості дітей до підвищення рівня ФА за рахунок її різних видів. Рухова активність рекреаційно-оздоровчого напрямку включає використан-

ня фізичних вправ, ігор, розваг, а також зміни видів діяльності протягом активного періоду доби, відновлення власних сил. Саме вона стимулює поступове підвищення функціональних можливостей підлітків. Спортивна підготовка на рівні аматорського спорту формує в підлітків мотивацію до рухової активності, основи рухової підготовленості, прагнення до систематичних тренувань. Наявність систематичних уроків фізичного виховання також має значення для усвідомлення учнями значущості ФА, формується з дитинства, у майбутньому залишається як сформована навичка та правильне рухове вміння.

У 2020–2022 рр. повсякденне життя підлітків кардинально змінилося через запроваджені соціальні обмеження, зокрема закриття шкіл, спортивних споруд і центрів фітнесу/дозвілля. Хоча ці заходи були виправдані для мінімізації поширення вірусу, вони вплинули на різні форми поведінки людей, у тому числі ФА, особливо підлітків і молоді [19].

На суттєве зниження рівня ФА школярів і студентів протягом карантину вказують дослідники різних країн. Вони зареєстрували зміни частоти як легкої/помірної фізичної активності (ходьба) на 32,5–365,5%, так і високої/енергійної фізичної активності на 2,9–52,8%. Але досить багато досліджень зазначає, що, незважаючи на обмеження, ті, хто виконував поточні мінімальні рекомендації щодо ФА до ізоляції, як правило, мали достатню активність і під час ізоляції [11]. Спроби пов'язати зниження ФА зі збільшенням часу, проведеного сучасними підлітками за гаджетами, не надали однозначних результатів, а показали, що ФА дітей і підлітків не діє як функціональна протилежність рекреаційному екранному часу, а обумовлена психологічним, фізичним станом дитини, її мотивацією, рівнем обізнаності, тобто комплексом чинників, різних у конкретних індивідуумів [5,20,21]. Наші дослідження, виконані в Харківському регіоні, також не виявили суттєвих змін частки підлітків із середньою та високою ФА порівняно з докарантинним періодом [17]. Залишалася на досить високому рівні прихильність до спорту, активних ігор, занять фізичним вихованням, навіть у умовах дистанційного навчання.

Ці факти підтверджують думку щодо значущості мотиваційної компоненти підлітків у забезпеченні їхньої достатньої ФА. У період самоізоляції та закриття шкіл підвищується

вага нових (самостійно організованих) форм ФА, у тому числі разом з іншими членами сім'ї. Деякими дослідниками зазначається зниження пов'язаної зі здоров'ям якості життя та мотивації до занять спортом, однак самоефективність ходьби та задоволеність зовнішнім виглядом збільшилися [16,24].

Не тільки різноманіття видів активності має значення для досягнення оптимальної ФА, але й їхня тривалість. Цим питанням присвячена досить обмежена кількість досліджень, у яких виявлено, що кількість днів фізичної активності на тиждень має сильніший вплив за кількість хвилин фізичної активності на тиждень [14]. Але, спираючись на отримані нами дані, все ж вважаємо важливим актуалізувати увагу підлітків і молоді на оптимальній тривалості кожного виду активності. Йдеться не стільки про найтриваліші терміни, скільки про поєднання різних видів активності середньо-оптимального часу, наприклад, ранкової зарядки протягом 10–20 хвилин, активних ігор — 20–60 хвилин тощо. Окрім суто арифметичного результату у вигляді достатнього середнього балу ФА, досягається тренувально-оздоровчий результат, формуються резервні можливості серцево-судинної системи, метаболічних реакцій.

Висновки

Карантинні обмеження внаслідок пандемії COVID-19 істотно не знизили рухову активність підлітків Харківського регіону, достатню ФА мав кожний другий незалежно від статі.

Задовільний і вищий рівень ФА забезпечується поєднанням різних її видів, у тому числі як організовані форми (уроки фізичного виховання у школі тривалістю не менше 40 хвилин, відвідування спортивної секції або танцювальної групи), так і обрані саме підлітком (активні ігри, прогулянки на свіжому повітрі, ранкова зарядка). Вагоме значення має дотримання кратності та тривалості занять. Самостійно організовані види активності набувають більшої значущості в умовах обмеженої можливості відвідування спортивних секцій у період карантину.

Отже, на сьогодні для подолання проблеми дефіциту ФА підростаючого покоління необхідно об'єднати зусилля представників освіти, батьків, лікарів і держави в цілому щодо підвищення мотивації до використання в повсякденному житті засобів фізичної культури, самостійного долучення до оздоровчо-спортивних

напрямок (організованих або самостійних). Слід підтримувати пріоритет уроків фізичного виховання в закладах освіти як у традиційному, так і в дистанційному вигляді. Батьки підлітків повинні брати участь у плануванні послідовного розпорядку дня та проведення заходів на свіжому повітрі, бажано щодня. Закриття об'єктів тренування/фітнесу, навіть під час карантину, слід розглядати лише як крайню міру, звісно, під контролем проведення протиепідемічних заходів.

Короткострокові зміни ФА під час карантинних обмежень у зв'язку з пандемією COVID-19 можуть стати непоправними, що призведе до збільшення ризику в дітей багатьох неінфек-

ційних захворювань, особливо метаболічних і серцево-судинних. Тому визначення основних перешкод і факторів, що спричиняють їхній розвиток під час карантину, дасть змогу визначити стратегію подолання подібних кризових ситуацій у майбутньому для запобігання різкого зниження або повної відсутності ФА дітей і підлітків. Заходи щодо збільшення ФА, зменшення малорухливого способу життя та поліпшення харчової поведінки підростаючого покоління мають стати пріоритетом для спільнот і політиків.

Автори зазначають відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Braksiek M, Lindemann U, Pahmeier I. (2022). Physical Activity and Stress of Children and Adolescents during the COVID-19 Pandemic in Germany — A Cross-Sectional Study in Rural Areas. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 19: 8274. doi: 10.3390/ijerph19148274. PMID: 35886126. PMCID: PMC9321660.
- Bronikowska M, Krzysztozek J, Łopata M, Ludwiczak M, Pluta B. (2021). Comparison of Physical Activity Levels in Youths before and during a Pandemic Lockdown. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 18: 5139. doi: 10.3390/ijerph18105139. PMID: 3406620. PMCID: PMC8151114.
- Chambonniere C, Lambert C, Fearnbach N et al. (2021). Effect of the COVID-19 lockdown on physical activity and sedentary behaviors in French children and adolescents: New results from the ONAPS national survey. *Eur. J. Integr. Med.* 43: 101308. doi: 10.1016/j.eujim.2021.101308. PMID: 33584872. PMCID: PMC7871771.
- Chaput J-P, Willumsen J, Bull F, Chou R, Ekelund U, Firth J et al. (2020). 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5–17 years: Summary of the evidence. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 17: 141. doi: 10.1186/s12966-020-01037-z. PMID: 33239009. PMCID: PMC7691077.
- Elmaghrabi RK, Alqahtani BA, Mahmoud WS, ElFakharany MS. (2020). Physical Activity in Adolescents During the Social Distancing Policies of the COVID-19 Pandemic. *Asia Pac. J. Public Health*. 32: 491–494. doi: 10.1177/1010539520963564. PMID: 33016086.
- Frömel K, Groffik D, Valach P, Šafář M, Mitáš J. (2022). The Impact of Distance Education during the COVID-19 Pandemic on Physical Activity and Well-Being of Czech and Polish Adolescents. *J. Sch. Health*. 92: 1137–1147. doi: 10.1111/josh.13232. PMID: 35916129. PMCID: PMC9539205.
- Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. (2020). Global trends in insufficient physical activity among adolescents: A pooled analysis of 298 population-based surveys with 1.6 million participants. *Lancet Child Adolesc. Health*. 4: 23–35. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30323-2. PMID: 31761562. PMCID: PMC6919336.
- Kalinichenko IO. (2014). Hygienic assessment of daily motor activity of children 7–17 years old. *Sports medicine*. 1: 36–40. [Калиниченко ІО. (2014). Гігієнічна оцінка добової рухової активності дітей 7–17 років. *Спортивна медицина*. 1: 36–40]. doi: 10.32652/spmed.2014.1.36–40.
- Konstabel K, Verbestel V, Veidebaum T et al. (2014). Objectively measured physical activity in European children: The IDEFICS study. *Int. J. Obes.* 38: S135–S143. doi: 10.1038/ijo.2014.144. PMID: 25376215.
- Kovacs VA, Starc G, Brandes M et al. (2021). Physical activity, screen time and the COVID-19 school closures in Europe — An observational study in 10 countries. *Eur. J. Sport Sci.* 373: 1–10. doi: 10.1080/17461391.2021.1897166. PMID: 33641633.
- López-Valenciano A, Suárez-Iglesias D, Sanchez-Lastra MA, Ayán C. (2021). Impact of COVID-19 Pandemic on University Students' Physical Activity Levels: An Early Systematic Review. *Front. Psychol.* 11: 624567. doi: 10.3389/fpsyg.2020.624567. PMID: 33519653. PMCID: PMC7845570.
- Malta DC, Gomes CS, Barros MBDA et al. (2021). The COVID-19 pandemic and changes in the lifestyles of Brazilian adolescents. *Rev. Bras. Epidemiol.* 24: e210012. doi: 10.1590/1980-549720210012. PMID: 34105593.
- Morozov AV, Budreyko EA. (2013). Assessment of physical activity in healthy and diabetic children and adolescents (review and own results). *Problems of Endocrine Pathology*. 4: 79–87. [Морозов ОВ, Будрейко ОА. (2013). Оцінка фізичної активності у здорових та хворих на цукровий діабет дітей і підлітків (огляд літератури та власні дані). *Проблеми ендокринної патології*. 4: 79–87]. doi: 10.21856/j-PEP.2013.4.09.
- Morres I, Galanis E, Hatzigeorgiadis A, Androustos O, Theodorakis Y. (2021). Physical Activity, Sedentariness, Eating Behaviour and Well-Being during a COVID-19 Lockdown Period in Greek Adolescents. *Nutrients*. 13: 1449. doi: 10.3390/nu13051449. PMID: 33923341. PMCID: PMC8147023.
- Ng K, Cooper J, McHale F, Clifford J, Woods C. (2020). Barriers and facilitators to changes in adolescent physical activity during COVID-19. *BMJ Open Sport Exerc. Med.* 6: e000919. doi: 10.1136/bmjsem-2020-000919. PMID: 33262893. PMCID: PMC7673110.
- O'Kane SM, Lahart IM, Gallagher AM, Carlin A, Faulkner M, Jago R, Murphy MH. (2021). Changes in Physical Activity, Sleep, Mental Health, and Social Media Use During COVID-19 Lockdown Among Adolescent Girls: A Mixed-Methods Study. *J. Phys. Act. Health*. 18: 677–685. doi: 10.1123/jpah.2020-0649. PMID: 33979779.

17. Rak LI, Shtrakh KV. (2019). Physical activity and physical development of school age children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 5 (101): 43–48. [Рак ЛІ, Штрах КВ. (2019). Фізична активність і фізичний розвиток дітей шкільного віку. *Сучасна педіатрія. Україна*. 5 (101): 43–48]. doi: 10.15574/SP.2019.101.43.
18. RELABHS. (2022). Global status report on physical activity 2022. URL: <https://resources.relabhs.org/uk/resource/global-status-report-on-physical-activity-2022-uk/>.
19. Rossi L, Behme N, Breuer C. (2021, Oct 30). Physical Activity of Children and Adolescents during the COVID-19 Pandemic — A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 18 (21): 11440. doi: 10.3390/ijerph182111440. PMCID: PMC8583307. PMID: 34769956.
20. Schmidt SCE, Anedda B, Burchartz A, Eichsteller A, Kolb S, Nigg C et al. (2020). Physical activity and screen time of children and adolescents before and during the COVID-19 lockdown in Germany: A natural experiment. *Sci. Rep.* 10: 1–12. doi: 10.1038/s41598-020-78438-4. PMID: 33311526. PMCID: PMC7733438.
21. Ten Velde G, Lubrecht J, Arayess L, van Loo C, Hesselink M, Reijnders D, Vreugdenhil A. (2021). Physical activity behaviour and screen time in Dutch children during the COVID-19 pandemic: Pre-, during- and post-school closures. *Pediatr. Obes.* 16: e12779. doi: 10.1111/ijpo12779. PMID: 33624443. PMCID: PMC7995017.
22. Tulchin–Francis K, Stevens WJr, Gu X, Zhang T, Roberts H, Keller J et al. (2021). The impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on physical activity in U.S. children. *J. Sport Health Sci.* 10: 323–332. doi: 10.1016/j.jshs.2021.02.005. PMID: 33657464. PMCID: PMC8167336.
23. WHO. (2023). Physical Activity. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>.
24. Zhang X, Zhu W, Kang S, Qiu L, Lu Z, Sun Y. (2020). Association between Physical Activity and Mood States of Children and Adolescents in Social Isolation during the COVID-19 Epidemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 17: 7666. doi: 10.3390/ijerph17207666. PMID: 33096659. PMCID: PMC7589310.

Відомості про авторів:

Рак Лариса Іванівна — д.мед.н., ст.н.с., зав. відділення педіатрії і реабілітації ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52а. ResearcherID Web of Science: GFX-0028-2022; <https://orcid.org/0000-0001-9955-2638>.

Кашіна-Ярмак Вікторія Леонідівна — к.мед.н., ст.н.с., доц. каф. педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

Адреса: м. Харків, майдан Свободи, 4. Ст.н.с. відділення педіатрії і реабілітації ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-а. <https://orcid.org/0000-0001-8559-2866>.

Єщенко Алла Валентинівна — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії № 3 та неонатології Харківського НМУ. Адреса: м. Харків, пр. Науки, 4. Ст.н.с. відділення педіатрії і реабілітації ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52а. ResearcherID: ITV-2647-2023;

<https://orcid.org/0000-0002-8536-1643>.

Стаття надійшла до редакції 22.06.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.

УДК 616.235-002-053.37:612.017.1577.21:577.122

Н.І. Токарчук, А.А. Оверчук

Значення васкулярної молекули клітинної адгезії-1 та білка CC16 при бронхіоліті в дітей раннього віку

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 47-51. doi 10.15574/SP.2023.133.47

For citation: Tokarchuk NI, Overchuk AA. (2023). Value of vascular cell adhesion molecule-1 and CC16 protein in bronchiolitis in young children. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 47-51. doi 10.15574/SP.2023.133.47.

Враховуючи тяжкість перебігу бронхіоліту в дітей раннього віку, особливо з обтяженим алергологічним анамнезом, актуальним є пошук біомаркерів для ранньої діагностики та прогнозу захворювання.

Мета — обґрунтувати доцільність визначення рівнів VCAM-1 та CC16 у сироватці крові за бронхіоліту в дітей раннього віку.

Матеріали та методи. Основну групу становили 34 дитини, хворі на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу. До групи порівняння увійшло 33 дитини, які хворіли на бронхіоліт та мали обтяжений алергологічний анамнез. Контрольну групу становили 25 умовно здорових дітей. Клініко-лабораторне обстеження полягало у визначенні рівнів VCAM-1 та CC16 у сироватці крові за допомогою методу імуноферментного аналізу.

Результати. Рівень VCAM-1 у сироватці крові дітей основної групи становив $55,5 \pm 1,12$ нг/мл, тоді як у дітей групи порівняння середнє значення ($164,9 \pm 1,1$ нг/мл) цього показника було в 3 рази вищим (AOR=3; 95% ДІ: 1,48–6,12; $p < 0,05$). У дітей контрольної групи середній рівень VCAM-1 у сироватці крові становив $41,6 \pm 1,32$ нг/мл. Аналіз середнього рівня білка CC16 у сироватці крові виявив його достовірне підвищення в дітей основної групи ($41,2 \pm 1,24$ нг/мл) порівняно з цим показником ($22,8 \pm 1,64$ нг/мл) у дітей групи порівняння (AOR=1,6; 95% ДІ: 0,8–3,2; $p < 0,05$). У дітей контрольної групи середнє значення білка CC16 було в межах референтних значень ($16,2 \pm 2,43$ нг/мл).

Висновки. У дітей раннього віку, хворих на бронхіоліт, доцільним є визначення рівня білка CC16 та VCAM-1 у сироватці крові. Встановлено, що рівень білка CC16 у сироватці крові достовірно нижчий у дітей з обтяженим алергологічним анамнезом порівняно з показником дітей без обтяженого алергологічного анамнезу. Натомість щодо рівня VCAM-1 у сироватці крові, то його значення достовірно підвищене в більшості дітей з обтяженим алергологічним анамнезом.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: бронхіоліт, діти, ранній вік, алергологічний анамнез, васкулярна молекула клітинної адгезії-1, білок CC16.

Value of vascular cell adhesion molecule-1 and CC16 protein in bronchiolitis in young children

N.I. Tokarchuk, A.A. Overchuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Given the severity of the course of bronchiolitis in young children, especially with a burdened allergic history, the search for biomarkers for early diagnosis and prognosis of the disease is urgent.

Purpose — to substantiate the expediency of determining the levels of VCAM-1 and CC16 in blood serum in bronchiolitis in young children.

Material and methods. The main group consisted of 34 children with bronchiolitis without a serious allergic history. The comparison group included 33 children who suffered from bronchiolitis and had a severe allergic history. The control group consisted of 25 conditionally healthy children. The clinical and laboratory examination consisted in determining the levels of VCAM-1 and CC16 in blood serum using the immunoenzymatic method.

Results. The level of VCAM-1 in blood serum was established (55.5 ± 1.12 ng/ml) in the children of the main group, while in the children of the comparison group the average value (164.9 ± 1.1 ng/ml) of this indicator was 3 times higher, (AOR=3; 95% CI: 1.48–6.12; $p < 0.05$). In children of the control group, the average level of VCAM-1 in blood serum was (41.6 ± 1.32 ng/ml). Analysis of the average level of CC16 protein in blood serum revealed its significant increase in children of the main group (41.2 ± 1.24 ng/ml) compared to the indicator of children with bronchiolitis with a severe allergic history (22.8 ± 1.64 ng/ml ml), (AOR=1.6; 95% CI: 0.8–3.2; $p < 0.05$). In children of the control group, the average value of the CC16 protein was within the reference values (16.2 ± 2.43 ng/ml).

Conclusions. In young children with bronchiolitis, it is advisable to determine the level of CC16 and VCAM-1 protein in blood serum. It was found that the level of SS16 protein in blood serum was significantly lower in children with a severe allergic history compared to children without a severe allergic history. On the other hand, regarding the level of VCAM-1 in blood serum, its value was significantly increased in the majority of children with severe allergic history.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: Bronchiolitis, children, early age, allergic history, vascular cell adhesion molecule-1, CC16 protein.

Вступ

Бронхіоліт у дітей раннього віку є однією з найчастіших причин звернення по медичну допомогу [5]. До факторів, які обумовлюють тяжкість перебігу бронхіоліту, належать вік дитини, вид вірусу або їхні комбінації, вплив пасивного тютюнокуріння, імунологічна реактивність організму та наявність алергічних захворювань [19]. Враховуючи тяжкість перебігу бронхіоліту в дітей раннього віку, особливо з обтяженим алергологічним анамнезом і подальшим ризиком розвитку ендотеліальної дисфункції, пошук біомаркерів для ранньої діагностики та прогнозу захворювання обумовлює їхнє клінічне значення [10,18].

На сьогодні продовжується активне вивчення причинно-наслідкових взаємозв'язків патофізіологічних змін бронхіального дерева за бронхіоліту. При запаленні транспорт лейкоцитів регулюється складними та скоординованими діями багатьох молекулярних медіаторів, у тому числі хемокінами, селектинами та молекулами клітинної адгезії, серед яких є васкулярна молекула клітинної адгезії-1 (VCAM-1). Окислювальний стрес, який розвивається на системному рівні, може призводити до розвитку ендотеліальної дисфункції із залученням VCAM-1, яка є основним регулятором не лише адгезії лейкоцитів, але й їхньої транс-ендотеліальної міграції [17]. VCAM-1 забезпечує адгезію лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів до ендотелію з подальшим розвитком алергічного запалення [3]. За даними літератури, рівень VCAM-1 у сироватці крові та експресія цієї молекули клітинної адгезії на мембрані ендотелію мають пряму пропорційність, що обґрунтовує доцільність використання VCAM-1 як маркера респіраторної дисфункції [14].

Незважаючи на чисельні дослідження щодо значення VCAM-1 за патології органів дихання, жодний аналіз не надав всебічного огляду його як маркера ендотеліальної дисфункції за бронхіоліту в дітей малюкового віку.

Ушкоджений епітелій бронхів, зокрема, війчасті клітини та Club-клітини мають підвищену чутливість рецепторів до токсичних речовин, які виділяються вірусами [2,4]. Білок CC16, що секретується Club-клітинами, є найбільш поширеним і специфічним маркером нормального секрету дихальних шляхів. Основними

функціями білка CC16 є регуляція підтримки гомеостазу епітелію дихальних шляхів та протизапальний вплив у легенях [6]. На сьогодні відома основна роль білка CC16 у забезпеченні ним протизапальної дії в різних клітинах, у тому числі епітеліальних клітинах і лейкоцитах [15]. Протизапальна активність білка CC16 забезпечується його впливом на уповільнення каталітичної активності прозапального ферменту секреторної фосфоліпази A₂ (sPLA₂) шляхом зв'язування з кофакторами [16]. Визначення рівня CC16 у сироватці крові використовується для виявлення пошкодження Club-клітин, однак його роль за бронхіоліту в дітей малюкового віку залишається нез'ясованою, що й визначає актуальність цього дослідження.

Мета дослідження — обґрунтувати доцільність визначення рівнів VCAM-1 та CC16 у сироватці крові за бронхіоліту в дітей раннього віку.

Матеріали та методи дослідження

Результати дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей», кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

До клінічного обстеження залучено 92 дитини раннього віку. Основну групу становили 34 дитини, хворі на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу. До групи порівняння увійшло 33 дитини, які хворіли на бронхіоліт і мали обтяжений алергологічний анамнез. Контрольну групу становили 25 умовно здорових дітей. Середній вік дітей основної групи дорівнював $8,4 \pm 1,6$ міс, групи порівняння — $6,2 \pm 1,4$ міс, контрольної групи — $6,4 \pm 1,2$ міс.

Критеріями залучення до дослідження були діти, хворі на бронхіоліт, доношені діти, вік дітей від 2 місяців до 2 років, інформована згода від батьків/законних представників дитини на участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження були діти із вродженими вадами розвитку бронхолегеневої системи, серцево-судинної системи, діти з бронхолегеневою дисплазією, гастроезофагеально-рефлюксною хворобою та передчасно народжені немовлята.

Комплекс клініко-лабораторного обстеження дітей полягав у визначенні рівнів VCAM-1 та CC16 у сироватці крові за допомогою наборів «Human VCAM-1 ELISA Kit» і «Human CC16 ELISA Kit» імуноферментним методом.

Аналіз рівня VCAM-1 у сироватці крові дітей залежно від групи обстеження (абс., %)

Таблиця 1

Група	Основна група (n=34)		Група порівняння (n=33)		Контрольна група (n=25)	
	абс. (%)	рівень VCAM-1 (нг/мл)	абс. (%)	рівень VCAM-1 (нг/мл)	абс. (%)	рівень VCAM-1 (нг/мл)
Діти з підвищеним рівнем VCAM-1	9 (26,5±3,24)	76,8±2,48	26 (78,7±2,73)	247,7±1,82	—	—
Діти з референтними значеннями VCAM-1	25 (73,5±1,68)	46,2±2,34	7 (21,3±4,46)	58,2±2,12	41,6±1,32	25 (100)

Примітка: під час дослідження вперше визначено референтні значення VCAM-1 у сироватці крові здорових дітей раннього віку в Україні.

Статистичну обробку результатів дослідження проведено на персональному комп'ютері за допомогою програмного пакета IBM SPSS «STATISTICA 12.0» StatSoft Inc. та «Excel 2013» для «Windows 10» з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Оцінку ступеня впливу факторних ознак проведено за допомогою визначення скорегованого коефіцієнта відношення шансів (AOR) із довірчим інтервалом (ДІ) при достовірності 95%.

Проведення дослідження погоджено Комісією Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень. Усі батьки/законні представники пацієнтів поінформовані про мету та можливі наслідки дослідницьких процедур. Усі батьки/законні представники пацієнтів перед проведенням маніпуляції підписали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Встановлено, що дослідження не суперечать основним біоетичним нормам і відповідають принципам основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (04.04.1997), Гельсінської декларації, Всесвітньої медичної асоціації з етичних засад дослідження за участю людини (1964–2008), а також наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690 (зі змінами, внесеними згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.07.2012 № 523).

Результати дослідження та їх обговорення

У дослідженні встановлено достовірну різницю між середніми показниками рівня VCAM-1 у сироватці крові дітей досліджуваних груп (табл. 1). Так, у дітей основної групи рівень VCAM-1 становив $55,5 \pm 1,12$ нг/мл, тоді як у дітей групи порівняння середнє зна-

чення ($164,9 \pm 1,1$ нг/мл) цього показника було в 3 рази вищим (AOR=3; 95% ДІ: 1,48–6,12; $p < 0,05$).

Уперше визначено середній рівень VCAM-1 у сироватці крові дітей контрольної групи віком $6,4 \pm 1,2$ міс ($41,6 \pm 1,32$ нг/мл).

Встановлено, що в більшості (n=25; 73,5±1,68%) дітей основної групи рівень VCAM-1 у сироватці крові був у межах референтних значень з його середнім показником $46,2 \pm 2,34$ нг/мл. Тоді як лише у 9 (26,5±3,24%) дітей був підвищений рівень VCAM-1 у сироватці крові з його середнім значенням $76,8 \pm 2,48$ нг/мл (AOR=1,6; 95% ДІ: 0,58–3,23; $p < 0,05$).

Натомість у більшості (n=26; 78,7±2,73%) дітей групи порівняння рівень VCAM-1 у сироватці крові був підвищений із його середнім значенням $247,7 \pm 1,82$ нг/мл. Тоді як лише в 7 (21,3±4,46%) обстежених цієї групи рівень VCAM-1 був у межах референтних значень із його середнім рівнем $58,2 \pm 2,12$ нг/мл (AOR=4,2; 95% ДІ: 1,19–9,38; $p < 0,05$). Слід зазначити, що в дітей групи порівняння середній рівень референтного значення VCAM-1 був достовірно вищим, ніж у дітей контрольної групи (AOR=1,39; 95% ДІ: 0,4–3,8; $p < 0,05$), (табл. 2).

За даними літератури, проведено значну кількість досліджень щодо значення білка СС16 за патології органів дихання [13]. Однак не наведено його аналізу за бронхіоліту в дітей малюкового віку. Тому в цьому дослідженні визначено рівень СС16 у сироватці крові обстежених дітей (табл. 2). Так, у дітей основної групи середній рівень СС16 ($41,2 \pm 1,24$ нг/мл) був достовірно вищим, ніж у дітей групи порівняння — $22,8 \pm 1,64$ нг/мл (AOR=1,6; 95% ДІ: 0,8–3,2; $p < 0,05$). У дітей контрольної групи середнє значення білка СС16 було в межах референтних показників — $16,2 \pm 2,43$ нг/мл.

Слід зазначити, що в більшості (n=23; 67,4±3,86%) дітей основної групи встановле-

Таблиця 2

Аналіз рівня білка СС16 у сироватці крові дітей залежно від групи обстеження (абс., %)

Група	Основна група (n=34)		Група порівняння (n=33)		Контрольна група (n=25)	
	абс. (%)	рівень СС16 (нг/мл)	абс. (%)	рівень СС16 (нг/мл)	абс. (%)	рівень СС16 (нг/мл)
Діти з підвищеним рівнем СС16	23 (67,4±3,86)	54,5±4,48	–	–	–	–
Діти зі зниженим рівнем СС16	–	–	24 (72,7±2,82)	9,42±1,54	–	–
Діти з референтними значеннями СС16	11 (54,5±4,48)	18,2±2,42	9 (27,3±4,32)	11,6±2,12	25 (100)	16,2±2,43

но підвищення рівня СС16, середнє значення якого становило 54,5±4,48 нг/мл. Тоді як лише в 11 (54,5±4,48%) обстежених цієї групи рівень СС16 був у межах референтних показників із його середнім значенням 18,2±2,42 нг/мл (AOR=1,2; 95% ДІ: 0,4–3,8; p<0,05).

Наразі в більшості (n=24, 72,7±2,82%) дітей групи порівняння рівень СС16 був зниженим із його середнім значенням 9,42±1,54 нг/мл. Тоді як лише у 9 (27,3±4,32%) дітей цієї групи рівень СС16 був у межах референтних значень із його середнім показником 11,6±2,12 нг/мл (AOR=2,6; 95% ДІ: 0,8–5,8; p<0,05).

Слід зазначити, що референтний рівень білка СС16 (11,6±2,12 нг/мл) у дітей групи порівняння був достовірно нижчим порівняно з таким у дітей контрольної групи (AOR=1,39; 95% ДІ: 0,4–3,8; p<0,05).

З огляду сучасних наукових досліджень все більше уваги приділяється вивченню патофізіологічних змін бронхіального дерева за бронхіоліту. Вагоме значення в патогенезі запалення відіграють активація ендотелію та неконтрольована адгезія лейкоцитів [12]. Відомо, що при запаленні транспорт лейкоцитів регулюється молекулами клітинної адгезії, включаючи VCAM-1 [11].

Враховуючи дані наукових досліджень, зростання рівня білка СС16 у сироватці крові у відповідь на короткотривалий вплив токсичних речовин, які виділяються вірусами, бактеріями та під час пасивного тютюнопаління, свідчать про його потенційну корисність як надійного маркера для раннього виявлення гострих пошкоджень дихальних шляхів і в тому числі при бронхіоліті [7,9]. Нами встановлено підвищення рівня СС16 у сироватці крові дітей раннього віку, хворих на бронхіоліт. За даними літерату-

ри, підвищення рівня білка СС16 може асоціюватися з короткотривалим впливом вірусів [1]. Водночас встановлено, що рівень білка СС16 у сироватці крові є достовірно нижчим у дітей з обтяженим алергологічним анамнезом порівняно з показником дітей без обтяженого алергологічного анамнезу, що узгоджується з даними літератури [8,18].

Натомість щодо рівня VCAM-1 у сироватці крові, то його значення достовірно підвищене в більшості дітей з обтяженим алергологічним анамнезом, що також узгоджується з даними літератури [2].

Перспективами подальших досліджень є вивчення питання зв'язку між рівнем білка СС16 та показниками ендотеліальної дисфункції як діагностичними маркерами захворювання.

Висновки

У дітей раннього віку, хворих на бронхіоліт, доцільним є визначення рівня білка СС16 та VCAM-1 у сироватці крові. Встановлено, що рівень білка СС16 у сироватці крові достовірно нижчий у дітей з обтяженим алергологічним анамнезом порівняно з показником дітей без обтяженого алергологічного анамнезу. Натомість щодо рівня VCAM-1 у сироватці крові, то його значення достовірно підвищене в більшості дітей з обтяженим алергологічним анамнезом.

Перспективи подальших досліджень: проведене дослідження доповнює діагностичні можливості бронхіоліту, але залишається актуальним питання визначення зв'язку рівня білка СС16 та ендотеліальної дисфункції як маркерів захворювання.

Джерела фінансування: самофінансування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Almuntashiri S, Zhu Y, Han Y, Wang X, Somanath PR, Zhang D. (2020). Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases. *Journal of clinical medicine*. 9 (12): 4039. <https://doi.org/10.3390/jcm9124039>.
- Birnhuber A, Fliesser E, Gorkiewicz G, Zacharias M, Seeliger B, David S et al. (2021). Between inflammation and thrombosis: endothelial cells in COVID-19. *European Respiratory Journal*. 58 (3): 2100377. doi: 10.1183/13993003.00377-2021.
- Cui A, Xiang M, Xu M, Lu P, Wang S, Zou Y et al. (2019). VCAM-1-mediated neutrophil infiltration exacerbates ambient fine particle-induced lung injury. *Toxicology Letters*. 302: 60–74.
- Fukumoto J, Soundararajan R, Leung J, Cox R, Mahendrasah S, Muthavarapu N et al. (2016). The role of club cell phenoconversion and migration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Aging*. 8: 3091–3109. <https://doi.org/10.18632/aging.101115>.
- Genies MC, Kim JM, Pyclik K, Rossi S, Spicyn N, Serwint JR. (2018). Impact of an educational intervention to improve physician adherence to bronchiolitis clinical practice guidelines: a pre-post intervention study. *Clinical pediatrics*. 57 (3): 253–258. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.6>.
- Guerra S, Vasquez MM, Spangenberg A, Halonen M, Martin RJ. (2016). Club cell secretory protein in serum and bronchoalveolar lavage of patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 138: 932–934.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.047>.
- Guzmán-Bárcenas J, Calderón-Moore A, Baptista-González H, Irlés C. (2017). Clara Cell Protein Expression in Mechanically Ventilated Term and Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome and at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia: A Pilot Study. *Can. Respir. J*: 1–5. <https://doi.org/10.1155%2F2017%2F8074678>.
- Hong EY, Ahn YM, Hong G, Ro JY. (2019). A role of mast cells in ovalbumin-induced mouse allergic asthma responses suppressed by natural product mixture (Hwangchango). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 143 (2): AB74. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.230>.
- Hunderi J, Rolfsjord LB, Carlsen K, Holst R, Bakkeheim E, Berents TL et al. (2020). Virus, allergic sensitisation and cortisol in infant bronchiolitis and risk of early asthma. *ERJ open research*. 6 (1): 00268–2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00268-2019>.
- Kou M, Hwang V, Ramkellawan N. (2018). Bronchiolitis: From practice guideline to clinical practice. *Emergency Medicine Clinics*. 36 (2): 275–286. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.12.006>.
- Li G, Jiang X, Liang X, Hou Y, Zang J, Zhu B et al. (2023). BAP31 regulates the expression of ICAM-1/VCAM-1 via MyD88/NF-κB pathway in acute lung injury mice model. *Life Sciences*. 313: 121310. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121310>.
- Li Y, Huang X, Guo F, Lei T, Li S, Monaghan-Nichols P et al. (2020). TRIM65 E3 ligase targets VCAM-1 degradation to limit LPS-induced lung inflammation. *Journal of molecular cell biology*. 12 (3): 190–201. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjz077>.
- Liu M, Lu J, Zhang Q, Zhang Y, Guo Z. (2021). Clara cell 16 KDa protein mitigates house dust mite-induced airway inflammation and damage via regulating airway epithelial cell apoptosis in a manner dependent on HMGB1-mediated signaling inhibition. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*. 27 (1): 11. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00277-4>.
- Perkins TN, Oczypok EA, Milutinovic PS, Dutz RE, Oury TD. (2019). RAGE-dependent VCAM-1 expression in the lung endothelium mediates IL-33-induced allergic airway inflammation. *Allergy*. 74 (1): 89–99. <https://doi.org/10.1111/all.13500>.
- Rokicki WM, Wojtacha J, Dzelijli A. (2016). The role and importance of club cells (Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases. *Pol. J. Cardio-Thoracic Surg*. 1: 26–30. <https://doi.org/10.5114/kitp.2016.58961>.
- Sonntag H-J, Filippi S, Pipis S, Custovic A. (2019). Blood Biomarkers of Sensitization and Asthma. *Front. Pediatr*. 7: 251. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00251>.
- Spella M, Lilis I, Stathopoulos GT. (2017). Shared epithelial pathways to lung repair and disease. *Eur. Respir. Rev*. 26: 170048. <https://doi.org/10.1183/16000617.0048-2017>.
- Tokarchuk N, Overchuk A. (2022). The significance of CC16 protein in bronchiolitis in young children. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 12; 2 (44): 34–37. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.6>.
- Tokarchuk N, Overchuk A. (2022). Diagnostic value of markers of allergic inflammation in bronchiolitis in infants. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 12; 1 (43): 31–36. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.6>.

Відомості про авторів:

Токарчук Надія Іванівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії № 1 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 108. Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-4036-2017>; <https://orcid.org/0000-0001-6868-6596>.

Оверчук Анастасія Андріївна — аспірант каф. педіатрії № 1 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 108. Scopus Author ID: 57842848800; <http://orcid.org/0000-0002-7797-4458>.

Стаття надійшла до редакції 30.06.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.

**N.V. Drutsul–Melnyk¹, L.A. Ivanova¹,
I.B. Horbatiuk¹, A.O. Shkilniuk²**

Features of COVID-19 in teenagers. Clinical cases

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Regional Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 52-57. doi 10.15574/SP.2023.133.52

For citation: Drutsul-Melnyk NV, Ivanova LA, Horbatiuk IB, Shkilniuk AO. (2023). Features of COVID-19 in teenagers. Clinical cases. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 52-57. doi 10.15574/SP.2023.133.52.

Coronavirus infection in childhood is a common disease and has a number of features of the clinical course. There remain quite a lot of problems related to the variety of clinical symptoms, the severity of the course and treatment tactics in different age categories.

Purpose — to study the epidemiological and clinical features of the coronavirus disease COVID-19 in adolescents compared to the younger age group in order to predict the severity of the course and determine treatment tactics.

Materials and methods. A single-center retrospective open cohort study of 188 patients under the age of 18 hospitalized in the infectious disease department of the Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital with a confirmed respiratory infection caused by SARS-CoV-2 was conducted. This cohort of patients is divided into 2 clinical groups. The Group I consisted of children aged 12 to 18 years (43 children), the Group II included children aged 0 to 11 years (145 patients).

Results. Epidemiologically, extrafamilial sources of infection prevail in adolescence in the range of 44.2% (n=19), which is explained by greater social activity compared to children from birth to 11 years of age. For the 1st observation group, symptoms of damage to the lower respiratory tract are more characteristic, in particular, cough 81.4% (n=23), shortness of breath 51.1% (n=22), hypoxemia 14.2% (n=6) and symptoms of associated with intoxication syndrome (general weakness, asthenia 97.6% (n=42), decreased appetite, refusal to eat 74.4% (n=32), myalgia 11.6% (n=5), headache 14.2% (n=6)). The severity of the course of the coronavirus infection in adolescence is due to the dominance of lower respiratory tract lesions with the development of pneumonia in 58.2% (n=25) of cases, which required longer and more intensive treatment.

Conclusions. The share of adolescents hospitalized due to COVID-19 was 22.9% (n=43), among them with a severe degree of impairment of the general condition — 16.4% (n=7), which is due to the predominance of damage to the lower respiratory tract with the development of pneumonia in 58.2% (n=25) of cases. This cohort of patients is characterized by a longer intoxication syndrome, the epidemiological role of family contacts with regard to COVID-19 decreases, and the value of unidentified non-familial sources of infection increases — 44.2% (n=19). The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of parents or their guardians was obtained for conducting research. No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: SARS-CoV-2, epidemiological, clinical features, adolescents, children.

Особливості перебігу COVID-19 у підлітків. Клінічні випадки

Н.В. Друцул–Мельник¹, Л.А. Іванова¹, І.Б. Горбатюк¹, А.О. Шкільнюк²

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Чернівці, Україна

Коронавірусна інфекція в дитячому віці є поширеним захворюванням і володіє рядом особливостей клінічного перебігу. Залишається доволі багато проблем, пов'язаних із різноманітністю клінічних симптомів, тяжкістю перебігу і лікувальною тактикою в різних вікових категоріях.

Мета — вивчити епідеміологічні та клінічні особливості COVID-19 у підлітків порівняно з молодшою віковою групою для прогнозування тяжкості перебігу та визначення тактики лікування.

Матеріали та методи. Проведено одноцентрове ретроспективне відкрите когортне дослідження 188 пацієнтів віком до 18 років, госпіталізованих до інфекційних відділень Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні з підтвердженою респіраторною інфекцією, зумовленою SARS-CoV-2. Цю когарту пацієнтів розподілено на дві клінічні групи. Групу I становили діти віком від 12 до 18 років (43 дитини), групу II — діти віком від 0 до 11 років (145 пацієнтів).

Результати. В епідеміологічному відношенні позародинні джерела інфікування переважають у підлітковому віці в межах 44,2% (n=19), що пояснюється більшою соціальною активністю порівняно з дітьми від народження до 11 років. Для групи I більш характерні симптоми ураження нижніх дихальних шляхів, зокрема, кашель — 81,4% (n=23), задишка — 51,1% (n=22), гіпоксемія — 14,2% (n=6), а також симптоми, пов'язані з інтоксикаційним синдромом (загальна слабкість, астенія — 97,6% (n=42), зниження апетиту, відмова від їжі — 74,4% (n=32), міалгії — 11,6% (n=5), головний біль — 14,2% (n=6)). Тяжкість перебігу коронавірусної інфекції в підлітковому віці обумовлена домінуванням ураження нижніх дихальних шляхів із розвитком пневмонії в 58,2% (n=25) випадків, що потребувало більш тривалого та інтенсивного лікування.

Висновки. Частка підлітків госпіталізованих із приводу COVID-19 становила 22,9% (n=43), серед них із тяжким ступенем порушення загального стану — 16,4% (n=7), що зумовлено домінуванням ураження нижніх дихальних шляхів із розвитком пневмонії у 58,2% (n=25) випадків. Для цієї когорти пацієнтів характерний більш тривалий інтоксикаційний синдром, зменшується епідеміологічна роль родинних контактів щодо COVID-19 і зростає значення невстановлених позародинних джерел інфекції — 44,2% (n=19).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду дітей, батьків.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: SARS-CoV-2, епідеміологічні, клінічні особливості, підлітки, діти.

According to official statistics, as of January 8, 2023, 167,639 cases of coronavirus disease caused by SARS-CoV-2 were registered in the Chernivtsi region, including 14388 in the children's population, starting from the date of the officially declared pandemic in Ukraine. During the specified period, 3,424 deaths were registered in the region as a result of the uncontrolled and/or complicated course of COVID-19, in particular, 5 children died. The largest number of confirmed cases of the disease among children was found in the age group of 11–17 years – 53%, in the second place – children aged 0–6 years – 26%, and this disease was most rarely registered in children aged 7–10 years – 21% [10]. At the same time, it should be noted that the current course of the disease in children has changed, and recent observations testify to the development of critical, life-threatening conditions in childhood in the range of 6–10% of children, and the severe course of the disease is more often observed in infants and children with accompanying chronic pathology [1,2]. Along with this, the data on the specifics of the course of the COVID-19 infection in adolescence turned out to be quite limited.

Today, it is known that the disease caused by SARS-CoV-2 in teenager patients is more often in a moderate and severe form compared to younger children [3–5]. Even in the absence of comorbidities, pneumonia with hypoxemia and hyperinflammation similar to that described in adults is much more common in adolescents. Nevertheless, there is evidence that the clinical course of COVID-19 pneumonia in adolescents is less severe, and the prognosis is better than in adults [7–9].

Interestingly, elevated levels of inflammatory markers at hospital admission, including C-reactive protein, D-dimer, and ferritin, were correlated with surrogate markers of severity, such as length of hospital stay and duration of respiratory support [6,11,12]. Hospitalization in the intensive care unit at admission were associated with lower levels of leukocytes and platelets and higher levels of C-reactive protein [13–14]. That is, these indicators allow early detection of adolescents with a high risk of severe forms of COVID-19.

The **purpose** of the work – to study the epidemiological and clinical features of the coronavirus disease COVID-19 in adolescents compared to the younger age group in order to

predict the severity of the course and determine treatment tactics.

Materials and methods of the study

In accordance with the principles of bioethics, a single-center retrospective open cohort study was conducted, which included patients under the age of 18, hospitalized in the infectious diseases department of the Municipal non-profit enterprise «Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital» with a confirmed respiratory infection caused by SARS-CoV-2. By analyzing 188 cards of inpatients based on age differentiation, 2 observation groups were formed. The Group I consisted of children aged 12 to 18 years (43 children), the Group II included children aged 0 to 11 years (145 patients). Thus, among hospitalized patients, the share of teenagers reached 22.9%.

The COVID-19 was verified on the basis of positive results of a molecular genetic polymerase chain reaction (PCR) study with the detection of SARS-CoV-2 antigens in children. Material from nasopharyngeal and oropharyngeal swabs was used to determine SARS-CoV-2 antigens. A complex of clinical, laboratory and instrumental markers of the course of the infection caused by the COVID-19 was determined in hospitalized children.

The analysis of the research results was carried out using the computer package Statistica 6 StatSoft I Excell XP for Windows on a personal computer using parametric and non-parametric calculation methods. The diagnostic value of clinical and paraclinical results was studied based on their sensitivity (Se), specificity (Sp). The risk of event realization was studied taking into account attributive (AR), relative risks (RR) and the odds ratio (OR) of the event with determination of their 95% confidence intervals (95% CI).

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of children, their parents or their guardians was obtained for conducting research.

Results of the study and discussion

When studying the epidemiological features of coronavirus infection in children of the Chernivtsi region, it was established that positive epidemiological contact occurred in more than half of the cases with the prevalence of epidemiologically significant family contacts. There were no cases

Table 1

Features of the course of COVID-19 in children at the hospital stage (%)

Symptoms	Group I (n=43)	Group II (n=145)
General weakness, asthenia	97.6	86.7
Fever	79.1	88.9
Decreased appetite/refusal to eat	77.4	66.4
Pharyngitis	68.1	65.1
Nasal congestion	34.9	46.8
Rhinorrhea	13.9	21.3
Myalgia	11.6	5.8
Hypoxemia	14.2	3.6
Headache	14.2	3.5
Exanthema	2.3	2.8
Diarrhea	2.3	5.8

of infection in organized children's groups in this cohort, which is explained by the short period of possible visits due to restrictive quarantine measures. With the increase in the social activity of children and adolescents, the epidemiological role of family contacts decreases, and the significance of unidentified extrafamilial sources of infection increases. In particular, 19 adolescent children were identified as having an unknown source of infection, which was 44.2%.

Analysis of the clinical characteristics of the course of the coronavirus disease in children made it possible to distinguish certain age-related features that affected the frequency of certain symptoms in children of clinical age groups (Table 1). Thus, symptoms of damage to the lower respiratory tract prevailed in adolescence, in particular, cough (n=23), shortness of breath

(n=22), and hypoxemia (n=6) were noted in the majority. In percentage terms, the frequency of registration of cough, shortness of breath, and hypoxemia in the I and II clinical groups was 81.4:48.4%, 51.1:21.8%, and 14.2:3.6%, respectively. Also, adolescents more often noted symptoms associated with intoxication syndrome (general weakness, asthenia 97.6% (n=42), decreased appetite, refusal to eat 74.4% (n=32), myalgia 11.6 (n=5), headache 14.2% (n=6), which is probably due to the verbal communication capabilities of children of this age category. On the other hand, in the comparison group, symptoms from the side of the upper respiratory tract dominated, in particular, nasal congestion 46.8% (n=68), rhinorrhea 21.3% (n=31) and fever 88.9% (n=129) and diarrhea 5.8% (n=8) were more frequently noted.

At the same time, in terms of duration, almost all symptoms of the disease were registered a little longer in children of the Group I, except for diarrhea, which, despite an insignificant share of representation in patients, was probably observed longer in children 0–11 years old, which can probably be caused by the subjectivity of the assessment by parents in children and groups and the possibility of self-assessment of their own condition by the majority of representatives of the comparison group. Thus, after the fifth day of treatment in the hospital, such clinical symptoms as general weakness, cough, phenomena of pharyngitis and exanthema persisted in adolescents, which were registered less often in this age group, but persisted for a longer time (Fig. 1).

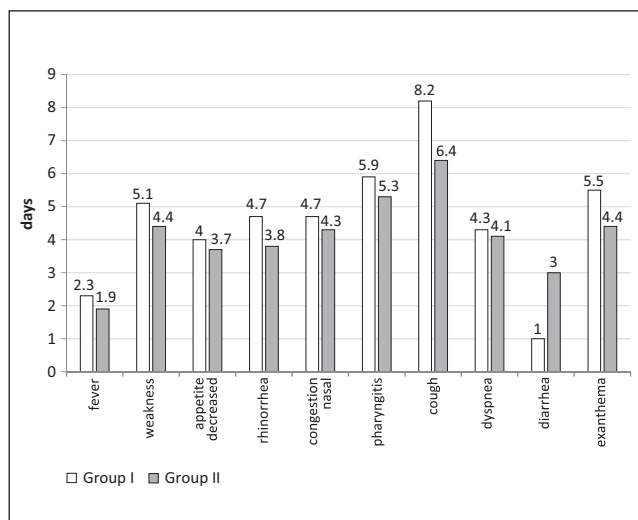


Fig. 1. Duration of clinical symptoms (days)

The course of the COVID-19 in 16.4% (n=7) of the patients of the Group I was accompanied by a severe disturbance of the general condition, while in the patients of the Group II, a severe course of this disease was registered in only 6.9% (n=10). The predominance of the severity of the course in adolescence can be explained by the dominance in the majority of patients of this age group of lesions of the lower respiratory tract and the development of pneumonia in 58.2% (n=25) of cases in comparison with patients of the Group II, where the frequency of pneumonia did not exceed 23.9% (n=34). Clinical-epidemiological analysis showed that the severity of the course of the COVID-19 was associated in adolescents as follows: Se – 16.4% (95% CI: 9.68–25.21); SP – 93.1% (95%CI: 86.09–97.29); OR – 2.62 (95%CI: 0.9–7.4); RR – 2.4 (95% CI: 1.2–4.5), AR – 0.09. It is also worth noting that, compared to patients of the Group II, the Group I had an increased risk of damage to the lower respiratory tract as a result of a respiratory infection caused by SARS-COV-2: OR – 4.43 (95% CI: 2.4– 8.1); RR – 1.99 (95% CI: 1.36–2.9), AR – 0.35.

The relatively severe course of the COVID-19 in adolescent patients with a predominance of the tendency to involve the lower respiratory tract in the inflammatory process was also reflected in the average duration of inpatient treatment for patients of different ages. Thus, the average length of stay in an inpatient bed of children of the Group II was 8.6 days, compared to the Group I – 11.5 days.

The more severe course of the COVID-19 in teenagers was also reflected in the treatment tactics in this age group. In particular, adolescent patients probably received systemic glucocorticosteroids (GCS) 6.1 ± 1.64 days for a longer period of time and required oxygen supplementation – 6.0 ± 3.5 days, as well as more often received antibiotic therapy – 58.1% (n=25) and required infusion therapy (IT) – 37.2% (n=16) with glucose-saline solutions and the need to use direct-acting anticoagulants – 13.9% (n=6). Features

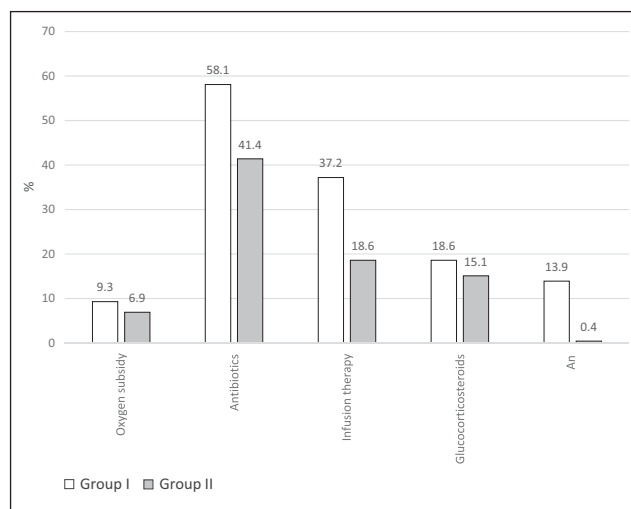


Fig. 2. Treatment for COVID-19 in children

and duration of treatment for COVID-19 at the inpatient stage in children of both comparison groups are shown in Table 2 and Fig. 2.

For a more visual demonstration of the clinical features of the course of COVID-19 in teenagers, we cite cases from practice.

Clinical case 1

Boy O., 16 years old, was hospitalized in the intensive care unit on the 5th day after the onset of the disease with complaints of an increase in body temperature to 39.5°C , cough, shortness of breath, skin rash. From the anamnesis: the 1st day – acute onset of the disease with an increase in body temperature to 39.5°C , cough; the 2–3rd days – increase in body temperature up to 39.5°C , cough, shortness of breath; the 4th day – a rash appeared all over the body, an increase in body temperature to 39.5°C , cough, shortness of breath; the day 5 – hospitalization in the intensive care unit of the Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital with suspicion of bilateral pneumonia, respiratory insufficiency of the I–II degree, hyperthermic syndrome. Suspected case of COVID-19? Epidemiological contact denies. During the objective examination at the time of hospitalization, SaO_2 – 94%, body temperature – 37.8°C ; respiratory rate – 28/min. The general condition is severe, which is due to the

Duration of treatment for COVID-19 in children (days)

Group	Oxygen subsidy	Antibiotics	Infusion therapy	Glucocorticosteroids
I	6.0 ± 3.5	12.5 ± 0.8	2.9 ± 0.97	6.1 ± 1.64
II	1.4 ± 0.22	8.1 ± 0.47	2.3 ± 0.66	2.5 ± 0.34

phenomena of broncho-obstruction of the II degree, hyperthermic, intoxication syndromes. The face is hyperemic, the whole body has an erythematous rash of various sizes. Chest retraction of the I–II degree. Auscultatory breathing over the lungs is weakened on both sides, wet fine-vesicular rales, more on the right. Diagnosis: Out-of-hospital viral-bacterial bilateral interstitial pneumonia, complicated II degree broncho-obstruction, I–II degree respiratory failure. COVID-19 confirmed by polymerase chain reaction (PLR). In the general blood analysis, a tendency to thrombocytosis (407×10^{10}), moderate neutrophilia (rod-nuclear – 31, segmentonuclear – 42) is observed. Among the results of additional research methods, attention is drawn to a three-fold increase in C-reactive protein (24 mg/ml) and D-dimer (1800 ng/ml), an increase in the level of procalcitonin (1.4 ng/ml). A positive result of the polymerase chain reaction of swabs from the throat/nose for SARS-CoV-2 was obtained on the 5th day from the onset of the disease, negative on the 16th day from the onset of the disease. X-ray examination revealed signs of bilateral polysegmental pneumonia. During the stay in the hospital, the patient had an increase in body temperature at the level of febrile values for 4 days. The patient underwent oxygen therapy – 3 days, antibacterial therapy (levoflox + meropenem) – 11 days, of which combined treatment – 9 days. Enoxiparin sodium, human immunoglobulin and dexamethasone were also used. On the 4th day of stay in the intensive care unit, the child's condition improved significantly, the child was transferred for further treatment to the department of airborne infections. On the 6th day, the rash disappeared. And already on the 15th day of treatment in the hospital after the negative results of the polymerase chain reaction smear, the child was discharged home in a satisfactory condition.

The peculiarity of this clinical case is the presence of bilateral interstitial pneumonia, probably of viral-bacterial origin in the absence of concomitant pathology, with signs of hypoxemia, which required treatment in the intensive care unit with oxygen supplementation; distinct signs of the inflammatory process with blood coagulation disorders. Thus, it can be argued that the disease progressed similarly to that of adults, but with a more favorable course.

Clinical case 2

Boy H., 10 years old, was hospitalized in the infectious department on the 4th day after

the onset of the disease with complaints of an increase in body temperature to 38.2°C, a rash all over the body, itching. From the anamnesis: the 2nd day – increase in body temperature to 38.7°C; the 3rd day – increase in body temperature to 39°C, rash all over the body, itching. As prescribed by the doctor, he took Flemoxin, Cetrin, Nurofen; On the 4th day – they consulted a pediatrician, and he was hospitalized after being referred to the Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital. Diagnosis upon referral: Suspicion of COVID-19. Epidemiological contact denies. During an objective examination at the time of hospitalization, SaO₂ was 98%, body temperature was 37°C, and the respiratory rate was 24/min. General condition of medium severity due to hyperthermic, intoxication syndromes, catarrh of the upper respiratory tract. On the skin of the trunk, lower and upper limbs, a spotted-papular rash on a hyperemic background, prone to fusion, is noted. Diagnosis: acute viral infection of the upper respiratory tract of multiple localization, medium-severe course. COVID-19-Acute respiratory disease. In the general blood analysis, leukocytosis with neutrophilia, a tendency to thrombocytosis is noted. Among the results of additional research methods, attention is drawn to a three-fold increase in C-reactive protein (24 mg/ml) and D-dimer (1400 mg/ml), the level of procalcitonin within the normal range (0.18 ng/ml). A positive result of the polymerase chain reaction of swabs from the throat/nose for SARS-CoV-2 was obtained twice (on the 3rd and the 8th day from the onset of the disease). During the ultrasound examination of the organs of the abdominal cavity, an increase in the size of the spleen was revealed. During the stay in the hospital, the body temperature was kept within normal limits. The patient was treated with ceftriaxone antibacterial therapy for 10 days, anticoagulants and antiaggregants, glucocorticosteroids were administered. On the 8th day from the moment of illness, the rash disappeared. On the 10th day, the child was discharged home in satisfactory condition.

Thus, this clinical case is distinguished by the presence of a polymorphic rash in a child, areas of confluent nature with hemorrhagic elements, probably due to vasculitis against the background of elevated body temperature and minimal signs of catarrh of the upper respiratory tract, but with a high level of indicators of inflammatory markers and signs of hypercoagulation.

Conclusions

Among pediatric patients hospitalized for COVID-19, the share of adolescents was 22.9% (n=43).

In adolescence, the epidemiological role of family contacts with regard to COVID-19 decreases, and the value of unidentified non-familial sources of infection increases — 44.2% (n=19).

The clinical course of the coronavirus disease in adolescent patients is characterized by a longer intoxication syndrome and symptoms of damage to the lower respiratory tract.

The severity and duration of treatment for COVID-19 is higher in children of the Group I 16.4% (n=7) compared to the Group II (6.9% (n=10), which is due to the predominance of lower respiratory tract lesions with the development of pneumonia in 58.2% (n=25) of cases. Adolescent age as a prognostic factor for a more severe course of COVID-19 had the following value: Se — 16.4% (95% CI: 9.68–25.21); SP — 93.1% (95%CI: 86.09–97.29); OR — 2.62 (95%CI: 0.9–7.4); RR — 2.4 (95% CI: 1.2–4.5), AR — 0.09.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Alsohime F, Tamsah MH, Al-Nemri AM, Somily AM, Al-Subaiea S. (2020). COVID-19 infection prevalence in pediatric population: Etiology, clinical presentation, and outcome. *J Inf Public Health*. 13 (12): 1791–1796.
2. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z et al. (2020). A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. 28: 28.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 395: 507–513.
4. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J et al. (2021). A systematic review and metaanalysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 93 (2): 1057–1069.
5. Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, Fan L et al. (2020). A 55-Day-Old Female Infant infected with COVID 19: presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. *J Infect Dis*. 17: 17.
6. Dadgar S, Mahmoudinia M, Akbari A et al. (2022). Placental infection with SARS-CoV-2, analysis of 16 cases and literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 305: 1359–1367 <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06372-5>.
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 395: 497–506.
8. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, Zhang W, Wang Y, Bao S. (2020). SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 382: 1663–1665.
9. Ludvigsson JF. (2020). Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 109: 1088–1095. doi: 10.1111/apa.15270.
10. MOZ Ukrainy. (2022). Chernivetskyi oblasnyi tsentr kontroliu ta profilaktyky khvorob MOZ Ukrainy. [МОЗ України. (2022). Чернівецький обласний центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України]. URL: <http://www.guchernses.gov.ua>.
11. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, Marimuthu K. (2020). Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA*. 323 (16): 1610–1612.
12. Wardell H, Campbell JI, Vander-Pluym C, Dixit A. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Febrile Neonates. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 9 (5): 630–635.
13. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S. (2020). Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 323 (15): 1488–1494.
14. Zhao S, Ling K, Yan H, Zhong L, Peng X, Yao S, Huang J, Chen X. (2020). Anesthetic Management of Patients with COVID 19 Infections during Emergency Procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 34 (5): 1125–1131.

Відомості про авторів:

Друцун-Мельник Наталія Василівна — аспірант каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 57-56-60.

Іванова Лорина Алімівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 57-56-60. <https://orcid.org/0000-0002-6946-698X>.

Горбатюк Інна Борисівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 57-56-60. <https://orcid.org/0000-0002-7985-3190>.

Шкільнюк Анна Олегівна — лікар функціональної діагностики ОКНП «Обласна дитяча клінічна лікарня». Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А. Стаття надійшла до редакції 12.02.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.

УДК 579.86:[616.98:362.11]

О.П. Корнійчук¹, І.В. Тимчук¹, Н.М. Ференц², Ю.Т. Конечний¹

Грам-позитивна мікробіота як потенційні чинники інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги, у дітей та дорослих

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 58-64. doi 10.15574/SP.2023.133.58

For citation: Korniychuk OP, Tymchuk IV, Ferents NM, Konechnyi YT. (2023). Gram-positive microbiota as potential factors of healthcare-associated infections in children and adults. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 58-64. doi 10.15574/SP.2023.133.58.

У Львівській області випадки інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги (ІПНМД), у дітей зустрічаються, але практично не реєструються. За період 2019–2021 рр. не зареєстровано жодного випадку.

Мета — виділити та порівняти видовий склад потенційних збудників ІПНМД у дітей та дорослих у стаціонарах м. Львова.

Матеріали та методи. Матеріал для дослідження забирали в дітей із різних біологічних ніш, які перебували на стаціонарному лікуванні в лікарнях міста Львова. Ідентифікацію проводили за допомогою наборів «MIKRO-LA-TEST» виробництва «Erba Lachema». Антибіотикочутливість визначали згідно з рекомендаціями EUCAST.

Статистичну обробку даних виконано з допомогою програми «Microsoft Excel 2007».

Результати. Серед виділеної грам-позитивної мікробіоти, що відповідає критеріям ІПНМД, у дорослих найчастіше виявляли ентерококи (30,8%), серед дітей (від 0 до 17 років) — у 35,4% випадків. Епідермальний стафілокок від пацієнтів дитячої категорії, як збудник гнійно-септичного процесу, виявляли на загаль в 21,5%, тоді як у дорослих — 27,2%. Значна (63,6%) частка культур *S. aureus*, виділених від дітей, була стійкою до амоксициліну (серед дорослих — 56,5%), цефтазидиму (54,5%) та цефуроксиму (45,4%). Серед дорослих пацієнтів значно вищим був відсоток виділених резистентних штамів до цефтріаксону (65,2%), цефотаксиму (52,2%), цефепіму (87,0%) порівняно з такими показниками в дітей — 9,1%, 18,2% і 36,4%, відповідно. Широко вживаний останніми роками в лікуванні дітей антибіотик цефтизоксим у 45,5% не був ефективним.

Висновки. Незважаючи на низький рівень реєстрування ІПНМД у дітей, ця проблема існує. Кількість резистентних штамів збільшується. Антибіотикочутливість штамів, виділених у дітей та дорослих, значно різниться, тому загальні рекомендації можуть бути не дієвими. Роль клінічного мікробіолога та епідеміолога є надзвичайно важливою для ефективного інфекційного контролю та якісної емпіричної антибіотикотерапії в окремих закладах охорони здоров'я.

Дослідження проведено відповідно до стандартів біоетики, ухвалено етичним комітетом ЛНМУ імені Данила Галицького. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів (батьків дітей або їхніх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги, грам-позитивна мікробіота, госпітальна інфекція, дитячий стаціонар, діти.

Gram-positive microbiota as potential factors of healthcare-associated infections in children and adults

O.P. Korniychuk¹, I.V. Tymchuk¹, N.M. Ferents², Y.T. Konechnyi¹

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

²Communal Noncommercial Enterprise of Lviv Regional Council «Lviv Regional Children's Clinical Hospital «OHMATDYT», Ukraine

In the Lviv region, cases of healthcare-associated infections (HAIs) in children occur, but are practically not registered. For the period 2019–2021, not a single case was registered.

Purpose — to identify and compare the species composition of potential HAIs pathogens in children and adults in Lviv hospitals.

Materials and methods. Material for the study was collected from children from various biological niches who were undergoing inpatient treatment in Lviv hospitals. Identification was carried out using MIKRO-LA-TEST kits manufactured by Erba Lachema. Antibiotic susceptibility was determined according to EUCAST recommendations.

Results. Among the isolated gram-positive microbiota that meets the criteria of HAIs, enterococci were most often detected in adults (30,8%), among children (from 0 to 17 years) — in 35,4% of cases. Staphylococcus epidermidis was detected in 21,5% from children's patients, as the causative agent of the purulent-septic process, while in adults — 27,2%. A significant part of *S. aureus* cultures (63,6%) isolated from children was resistant to amoxicillin (among adults — 56,5%), ceftazidime (54,5%) and cefuroxime (45,4%). Among adult patients, the percentage of isolated resistant strains to ceftriaxone (65,2%), cefotaxime (52,2%), cefepime (87,0%) was significantly higher compared to such indicators in children — 9,1%, 18,2% and 36,4%. The antibiotic ceftizoxime, widely used in recent years in the treatment of children, was not effective in 45,5% of cases.

Conclusions. Despite the low level of registration of HAIs in children, this problem exists. The number of resistant strains is increasing. The sensitivity of strains to antibiotics isolated in children and adults differs significantly, so general recommendations may not be effective. The role of the clinical microbiologist and epidemiologist is extremely important for effective infection control and quality empiric antibiotic therapy in individual healthcare settings.

The research was carried out in accordance with the standards of bioethics, approved by the ethics committee of the Danylo Halytskyi LNMU. The informed consent of the child's parents and the patient was obtained for the description of the clinical case.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: HAIs, gram-positive microbiota, hospital infection, children's hospital.

Вступ

Українське суспільство стоїть на порозі складних демографічних проблем через ряд чинників, пов'язаних як з агресією сусідньої держави і міграцією населення, так і з низьким рівнем народжуваності, що спостерігалось ще до війни. Тому завдання охорони здоров'я, пов'язані зі збереженням життя і здоров'я кожного малюка, є особливо важливими. Для успішного реформування охорони здоров'я в Україні та її інтеграції у світову систему охорони здоров'я є необхідним впровадження європейських підходів до удосконалення механізмів інфекційного контролю та епіднагляду, що є особливо важливим для успішного реформування третинної ланки надання медичної допомоги. Виконання таких завдань не можливе без базисної інформації про рівень захворюваності та особливості розвитку інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги (ІПНМД), серед дітей.

Госпіталізовані діти піддаються ризику розвитку ІПНМД через внутрішні чинники, пов'язані з дитячим віком, тяжкістю хвороби та низьким статусом харчування; а також зовнішні чинники, такі як циркуляція в лікарняному середовищі антибіотикорезистентних мікроорганізмів, використання інвазивних пристроїв, таких як центральний венозний катетер, механічна вентиляція легень, сечовий катетер та інші девайси [11]. ІПНМД розвиваються в близько 17,9% педіатричних пацієнтів у країнах із низьким і середнім рівнями доходу громадян. Найбільшу кількість таких хвороб становлять пневмонії (58%), потім інфекції сечовивідних шляхів (31%). Серед пацієнтів із ІПНМД виявлено значне поширення мікроорганізмів, з яких 16 (61,5%) були грамнегативними мікроорганізмами та 10 (38,5%) — грампозитивними. Стійкість до емпіричних антибіотиків пов'язана з підвищенням рівня смертності в пацієнтів із *S. aureus*, CoNS, ентерококами, *Enterobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* та *E. coli* [1].

У середньому щороку в Україні реєструється 966 ± 489 випадків ІПНМД серед дітей різного віку. У Львівській області випадки ІПНМД у дітей зустрічаються, але практично не реєструються. За період 2019–2021 рр. не зареєстровано жодного випадку [6]. Насамперед це пов'язано з відсутністю інфекційного контролю в лікарнях і боязню показати реальну кількість випадків ІПНМД. Наприкінці 2021 року в Україні поча-

ли діяти нові правила інфекційного контролю, тому можна сподіватися на зміну статистичних даних.

Мета дослідження — виділити та порівняти видовий склад потенційних збудників ІПНМД у дітей та дорослих у стаціонарах м. Львова за період 2019–2021 рр.

Матеріали та методи дослідження

Матеріал для дослідження зібрано в дітей з різних біологічних ніш, які перебували на стаціонарному лікуванні в Комунальному некомерційному підприємстві Львівської обласної ради «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», та дорослих пацієнтів у Комунальному некомерційному підприємстві Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня». До дослідження залучено 320 дорослих пацієнтів (18–84 роки), 115 дітей (0–17 років), у тому числі 45 малюків (0–1 місяць) із підозрою на наявність ІПНМД.

Матеріал зібрано стерильними тампонами і засіяно на CHROMID *S. aureus* Elite — bioMérieux, жовтково-сольовий агар, кров'яний агар, ентерокок агар, ендо, сабуро, м'ясо пептонний агар. Ідентифікацію проведено за допомогою наборів «MIKRO-LA-TEST» виробництва «Erba Lachema». Антибіотикочутливість визначено методом Кірбі–Бауера згідно з рекомендаціями EUCAST. Гени резистентності *mecA* у *S. aureus* визначено методом полімеразно-ланцюгової реакції.

ІПНМД виявлено на основі рекомендацій Центру громадського здоров'я України [9] та наказу Міністерства охорони здоров'я України [10], враховуючи як клінічні, епідеміологічні показники, так і результати мікробіологічних досліджень.

Статистичну обробку даних виконано за допомогою програми «Microsoft Excel 2007».

Дослідження проведено відповідно до стандартів біоетики, ухвалено етичним комітетом Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів (батьків дітей або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами мікробіологічних досліджень (табл. 1), серед бактеріальних збудників інфекційних процесів, що відповідають критеріям ІПНМД, виділених від дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні, пре-

Таблиця 1

Спектр мікроорганізмів — потенційних чинників інфекційних процесів, пов'язаних із наданням медичної допомоги, у дітей та дорослих

Група мікроорганізмів	Вікова категорія пацієнтів					
	дорослі		діти		новонароджені (до 1 місяця)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Грампозитивні бактерії	103	35,4	28	44,4	16	47,1
Грамнегативні бактерії	149	51,2	31	49,2	17	50
Гриби	39	13,4	4	6,4	1	2,9
Усього штамів	291		63		34	

валювали представники грамнегативної мікробіоти (49,2% проти 44,4% грампозитивної мікробіоти), тоді як у дорослих ІПНМД на відсоток грампозитивних бактерій припадало 35,4%. Представники грибової мікробіоти в дітей виявлялися в 6,4%, а в дорослих — у 13,4%. У малюків віком до 1 місяця теж превалювали грамнегативні бактерії над грампозитивними, проте значущість останніх є більш вираженою.

Оскільки з грампозитивною мікробіотою в дітей пов'язані інфекції кровотоку, септичний ендокардит із високим рівнем летальності, більш детально вивчено саме вказану ланку бактерійної мікробіоти і передусім — представників *Staphylococcus spp.* Інфекційні процеси стафілококового генезу розвиваються за умов порушень функцій імунної системи, пошкодження цілісності шкірних покривів і слизових оболонок, порушення процесу заміни транзитної мікробіоти на постійну, автохтонну і характерну для малюкового віку. Перші ознаки захворювання можуть з'явитися як за кілька днів після народження, так і на першому році життя. Золотистий стафілокок у дитини може викликати різні хвороби, але частіше уражується шкіра, пупкова ранка і кишечник малюка.

За частотою виділення спектр грампозитивної мікробіоти — можливих чинників ІПНМД, ізольованих від дорослих осіб і від дітей, має певні відмінності. За порівняння таксономії можливих етіологічних чинників ІПНМД, виявлених у дорослих, встановлено, що за частотою висівання найвищий показник припадав на ентерококи (30,8%). Серед контингенту дитячого віку (від 0 до 17 років) ентерококи виявлялися ще частіше — у 35,4%, а серед малюків — у 31,8% випадків (табл. 2). Бактерії роду *Enterococcus* із більшим розкидом виявлялися в дітей залежно від лікарняного закладу.

Подібні показники незалежно від вікової категорії встановлено у виявленні представників роду *Streptococcus*. Відсоток висівання стрептококів становив 10,8 (дорослі пацієнти), 10,8

(серед загальної когорти дітей) та 9,1 (малюки до 1 місяця).

Оскільки основним чинником розвитку інфекційних процесів у реанімаційних відділеннях залишаються стафілококи, визначено видовий спектр вказаної групи бактерій, які спричиняють гнійно-септичні стани. Так, за видовим спектром стафілококи представлені 10 видами.

Епідермальний стафілокок від пацієнтів дитячої категорії, як збудник гнійно-септичного процесу, відмічався на загаль у 21,5%, тоді як у дорослих — у 27,2%. Але в малюків до 1 місяця *S. epidermidis* спричиняв інфекційний процес у 22,7%, що пов'язано певною мірою з високим рівнем інфікування новонароджених *S. epidermidis*. За даними літератури, вказаний показник сягає 38,4% у неонатальних відділеннях [1]. Особливу проблему становлять новонароджені з низькою вагою, смертність яких внаслідок сепсису *S. epidermidis* досягає 4,8% [4]. Хоча *S. epidermidis* вважається комменсальним мікроорганізмом, гнучкість його геному (через опосередковану дію елемента IS256) і здатність до набуття мобільних генетичних елементів дає змогу реалізовувати йому потенціал збудника ІПНМД.

За даними літератури [2], золотистий стафілокок є основним патогеном людини, що спричиняє інфекції з високими рівнями захворюваності та смертності як у медичних закладах, так і в громаді, виявлено у 15% пацієнтів дитячої вікової категорії. За даними наших досліджень, *S. aureus* був причиною інфекційних процесів у 16,9% дітей.

З невеликою (6,1%) частотою в дорослих виявляють *S. haemolyticus*, позаяк від дітей вказаний вид виділяють на такому ж рівні — у 4,6% і 4,5% (відповідно загальний показник серед дітей та від малюків). Як правило, *S. haemolyticus* пов'язують з інфекціями шкіри і м'яких тканин. Порівняно з доношеними новонародженими, *S. haemolyticus* частіше колонізує кишечник (35% проти 89,9%; $P < 0,001$) і шкіру

Таблиця 2

Видовий розподіл усіх виділених представників грампозитивної мікробіоти

Вид	Дорослі		Діти		Новонароджені (до 1 місяця)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	53	27,2	14	21,5	5	22,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	23	11,8	11	16,9	4	18,2
<i>Staphylococcus hominis</i>	8	4,1	3	4,6	1	4,5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	12	6,1	3	4,6	1	4,5
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	5	2,5	2	3,1	1	4,5
<i>Staphylococcus xylosus</i>	2	1	0	0	0	0
<i>Staphylococcus warneri</i>	2	1	0	0	0	0
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	5	2,5	1	1,5	1	4,5
<i>Staphylococcus lentus</i>	3	1,5	1	1,5	0	0
<i>Staphylococcus simulans</i>	1	0,5	0	0	0	0
<i>Enterococcus spp.</i>	60	30,8	23	35,4	7	31,8
<i>Streptococcus spp.</i>	21	10,8	7	10,8	2	9,1
Усього штамів	195		65		22	

(50% проти 91,8%; $P < 0,001$) недоношених новонароджених і матерів (15% проти 38,8%) [12].

S. lugdunensis зрідка виділяють від пацієнтів відділення інтенсивної терапії незалежно від вікової категорії і визнають рідкісною причиною пізнього сепсису в недоношених дітей [8]. За результатами наших досліджень, вказаний вид виявляли у 2 дітей дошкільного віку, що становить 3,1% серед дітей вікової категорії від року до 17 років, і лише в 1 (4,5%) дитини серед малюків. По одному (1,5%) випадку серед дітей збудником ІПНМД був *S. saprophyticus*, у дорослих пацієнтів — у 5 (2,5%) осіб. Поодинокі від дорослих пацієнтів і дітей більш старшого віку висівали також *S. lentus*. Рідкісними чинниками запального процесу в дорослих були також *S. simulans*. З матеріалу, забраного в дітей, вказані бактерії не висівалися.

Хоча за частотою виділення з клінічного матеріалу при інфекційних процесах превалював *S. epidermidis*, за рівнем вірулентності більш значущим патогеном слід вважати *S. aureus*, який більшою мірою є небезпечним для дитячого організму. Особливості його біології та здатність до набуття резистентності до протимікробних хіміотерапевтичних препаратів забезпечують першість серед основних чинників опортуністичних, у тому числі госпітальних інфекцій.

Проведено порівняння резистентності до антибіотиків ізолятів *S. aureus*, одержаних за результатами мікробіологічної діагностики гнійно-запальних і септичних процесів у пацієнтів дитячого і дорослого лікарянних закладів.

За даними таблиці 3, значна (63,6%) частина культур, виділених від дітей, виявилася стійкою до амоксициліну (серед дорослих — 56,5%).

Причому резистентність до захищеного амоксициліну практично була на тому ж рівні.

Найбільший відсоток стійких штамів золотистого стафілокока до інших бета-лактамів відмічали до цефтазидиму (54,5%) та цефуроксиму (45,4%). Проте серед штамів, ізольованих від дорослих пацієнтів, значно вищим був відсоток резистентних штамів до цефтріаксону та цефотаксиму — 65,2% і 52,2%, відповідно, порівняно з таким показником у дітей — 9,1% і 18,2%. Значно більше резистентних культур, виділених від дорослих, виявляли і щодо цефепіму — 87,0% проти 36,4%. Широко вживаний останніми роками в лікуванні дітей антибіотик цефтизоксим у 45,5% не є ефективним через велику кількість стійких штамів. Імовірність ефективності цефоперазону теж є незначною, проте вельми доцільним є застосування його інгібіторзахищеного аналога, оскільки кількість резистентних штамів до цього антибіотика не перевищує 9,1%. Через те, що карбапенеми більш широко використовуються для лікування дорослих, частота висівання стійких штамів сягає третини ізолятів, серед дітей значно менше — 27,3% щодо іміпенему та лише 9,1% — щодо меропенему. Аналогічно в кілька разів кількість резистентних штамів практично до усіх фторхінолонів серед дорослих пацієнтів є більшою, ніж серед штамів, виділених від дітей. Зокрема, відсоток стійких штамів до ципрофлоксацину становить 65,2% щодо ізолятів від дорослих проти 18,2% щодо ізолятів, виділених від дітей. Рівень ефективності аміноглікозидів для протимікробного лікування дітей залишається достатньо високим, позаяк кількість стійких ізолятів із клінічного матеріалу від дорослих є знач-

Відсоток виділених штамів *S. aureus*, резистентних до антибіотиків, у дорослих і дітей

Таблиця 3

Антибіотик	Дорослі	Діти
Бензилпеніцилін	100	–
Оксацилін	78,2	–
Ампіцилін	65,2	–
Амоксицилін	56,5	63,6
Амоксицилін/клавуланова кислота	52,2	–
Піперацилін	30,4	–
Цефазолін	87	18,2
Цефтазидим	–	54,5
Цефуроксим	65,2	45,4
Цефтріаксон	65,2	9,1
Цефтріаксон / Сульбактам	65,2	–
Цефотаксим	52,2	18,2
Цефепім	87,0	36,4
Цефіксим	–	36,4
Цефтазидим / авібактам	–	18,2
Цефтізоксим	–	45,5
Сульперазон	–	9,1
Цефоперазон	–	54,5
Імпінем	30,4	27,3
Меропінем	30,4	9,1
Лінезолід	0	18,2
Ванкоміцин	0	0
Бацитрацин	78,2	–
Ципрофлоксацин	65,2	18,2
Офлоксацин	65,2	9,1
Левовфлоксацин	65,2	36,4
Гатифлоксацин	43,5	9,1
Моксифлоксацин	52,2	–
Гентаміцин	78,2	9,1
Нетилміцин	52,2	–
Тобраміцин	30,4	18,2
Сізоміцин	52,2	–
Амікацин	43,5	0
Азитроміцин	43,5	27,3
Еритроміцин	43,5	0
Кліндаміцин	65,2	–
Ко-тримоксазол	30,4	–
Фуразидин	0	–
Тетрациклін	52,2	–
Тігециклін	–	0
Рифампіцин	21,7	–

Примітка: «–» дослідження не проводилося.

но вищою. Останніми роками значно частіше висівають від дітей стійкі штами до азитроміцину. За результатами наших досліджень, на відсоток резистентних ізолятів припадало 27,3%.

Під час вивчення біологічних властивостей ізолятів бактерійних культур проведено дослідження з виділення ДНК та виявлення МесА гена у штамів *S. aureus*. Лише у 2 культурах підтверджено його наявність, що визначає здатність синтезувати пеніцилінзв'язуючий білок 2а (ПЗБ2а). Відомо, що ген МесА входить до складу мобільного генетичного елемента «стафілокової хромосомної касети мес» і є набутою ознакою.

Отже, встановлено відмінності у видовому спектрі збудників гнійно-запальних процесів, що розвиваються в умовах лікарняного закладу, серед пацієнтів дорослого віку та серед дітей. Так, з клінічного матеріалу, забраного від дітей, з більшою частотою висіваються представники грам-позитивної мікробіоти родів *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.* Ще більшою часткою, яка припадає на грам-позитивну мікробіоту, є етіологічні чинники інфекційних процесів у малюків віком до 1 місяця. Це пов'язано як з особливостями організму певної вікової категорії, так і з епідеміологічними механізмами. Переважно інфекційний процес у дітей спричиняється мікроорганізмами внаслідок транслокації бактерій-колонізаторів шкіри або слизових оболонок у вогнище патологічного процесу на тлі незрілої імунної системи.

Зокрема, встановлено, що до п'ятої доби перебування в пологовому будинку у 99% немовлят шкіра та слизові оболонки колонізовані стафілококом, а у 40% немовлят золотистий стафілокок входить до складу мікробіоти кишечника (до 2–3 років цей показник знижується до 10%). Цей стан називається транзитним дисбактеріозом новонароджених. У міру зростання малюка, вже на 1–3-му тижнях життя, відбувається трансформація мікрофлори. Вже під час пологів малюк отримує мікрофлору материнських статевих шляхів, подальша контамінація мікроорганізмами відбувається з повітря, молока матері, рук медперсоналу. Частота носійства бактерії в носоглотці однорічних дітей досягає 50% [3].

За результатами наших досліджень, найчастіше збудником інфекційно-запальних процесів на загал у дітей був коагулазонегативний стафілокок, зокрема *S. epidermidis*, який є основним збудником пізнього сепсису, насамперед у

немовлят із дуже низькою вагою при народженні [3]. Використання девайсів для забезпечення респіраторної активності та інших життєво важливих функцій спричиняє саме інфікування *S. epidermidis* зі шкірних покривів дитини [5].

Хоча за частотою виявлення епідермальний стафілокок посідає перше місце, проте порівняно з бактеріальними чинниками інфекційних процесів у дорослих більшу небезпеку для дитячої патології за багатьма факторами становить *S. aureus*. Тільки *S. aureus* став основною бактеріальною причиною смерті в 135 країнах і був пов'язаний з 1 105 000 смертей у 2019 р. [7].

Всесвітня організація охорони здоров'я відносить *S. aureus* до «високопріоритетних» патогенів. Більш високий рівень активності *S. aureus* саме в дитячому організмі може бути пов'язаний із відсутністю захисної біоплівки, яку формують бактерії-нормосимбіоти, оскільки мікробіоценоз перебуває лише в процесі його утворення, слабкість імунної захисної відповіді та недостатній кліренс.

Крім *S. aureus*, від 5 дітей (у тому числі одної новонародженої дитини), виділено *S. haemolyticus*. Вказаний вид нерідко є причиною сепсису з пізнім початком у новонароджених, а ендемічні клони часто є мультирезистентними. Бактерії також можуть діяти як генетичний резервуар для більш патогенних бактерій. У поодиноких випадках у дітей виявлено *S. hominis*.

Отож, можна відмітити розширення видового спектра ізолятів при ІПНМД за рахунок менш вірулентних і атипичних як для патогенів людського організму видів стафілококів. Зокрема, такий вид, як *S. lugdunensis*, коагулазо-негативний стафілокок, який може виявлятися в частини людей (близько 10%) як сапрофіт, що колонізує слизову носа, але й може спричиняти опортуністичні інфекції.

Видовий спектр чинників інфекційних процесів, що розвиваються в умовах стаціонару, серед дорослих пацієнтів, є ще більш ширшим, що більшою мірою пов'язано з анамнестичним навантаженням і більшою кількістю епідеміологічних механізмів.

Аналіз антибіотикорезистентності основного патогена, виявленого у відділеннях інтенсивної терапії дитячих закладів, — *S. aureus*, свідчить про найвищий рівень поширеності резистентних штамів до таких бета-лактамних антибіотиків, як амокцицилін, цефуроксим, цефтазидим, цефтозиксим і цефіксим, цефоперазон, а також до левофлоксацину та азитроміцину. Абсолютна чутливість серед клінічних ізолятів золотистого стафілокока зберігається до ванкомицину.

Незважаючи на превалювання серед збудників гнійно-запальних процесів дітей відділень інтенсивної терапії *S. epidermidis*, найбільшу проблему становить *S. aureus* як основний чинник лікарняних і позаликарняних пневмоній. Через значне поширення резистентності золотистого стафілокока до ряду пеніцилінів та цефалоспоринов слід ґрунтуватися на результатах моніторингу антибіотикочутливості мікробних ізолятів у лікарняних закладах і оптимізувати схеми протимікробного лікування відповідно до його результатів.

Висновки

Незважаючи на низький рівень реєстрації ІПНМД у дітей, ця проблема існує. Кількість резистентних штамів збільшується. Антибіотикочутливість штамів, виділених у дітей та дорослих, значно різниться, тому загальні рекомендації можуть бути не дієвими. Роль клінічного мікробіолога та епідеміолога є надзвичайно важливою для ефективного інфекційного контролю та якісної емпіричної антибіотикотерапії в окремих закладах охорони здоров'я.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування. Дослідження профінансовано Міністерством охорони здоров'я України [0123U100153] та Національним фондом досліджень України за номером проєкту: 2020.02/0035.

Подяки. Авторі рукопису вдячні Збройним силам України за можливість займатися науковою діяльністю в часи війни. Висловлюємо подяку працівникам компанії «Експлоджен» (<https://explogen.com.ua/ua/>) за допомогу в проведеному молекулярно-генетичних досліджень.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Akinkugbe O, Cooke FJ, Pathan N. (2020). Healthcare-Associated Bacterial Infections in the Paediatric ICU. JAC-Antimicrobial Resist: 2. doi: 10.1093/jacamr/dlaa066.
2. Berezhna AV, Chumachenko TO. (2020). Sources of infection of Staphylococcus aureus isolates in the

context of catheter-associated bloodstream infections: the role of microbiological monitoring in a medical and preventive institution Current issues of dermatology, venereology and HIV/AIDS infection. Materials of the scientific conference dedicated to the 160th Anniversary of Profes-

3. Bereznyy VV, Mamenko ME. (2016). Intestinal Microbiota of a Newborn Child: Impact on Health, Physiological Approaches to Correction of Disorders. *Pediatrician*. 3: 14–20. [Бережний ВВ, Маменко МЄ. (2016). Мікробіота кишечника новонародженої дитини: вплив на стан здоров'я та фізіологічні підходи до корекції порушень. *Дитячий лікар*. 3: 14–20].
4. Dong Y, Speer CP, Glaser K. (2018). Beyond Sepsis: Staphylococcus Epidermidis Is an Underestimated but Significant Contributor to Neonatal Morbidity. *Virulence*. 9: 621–633. doi: 10.1080/21505594.2017.1419117.
5. Dong Y, Speer CP. (2014). The Role of Staphylococcus Epidermidis in Neonatal Sepsis: Guarding Angel or Pathogenic Devil? *Int. J. Med. Microbiol.* 304: 513–520. doi: 10.1016/j.ijmm.2014.04.013.
6. Kornychuk O, Tymchuk I, Pavliy S, Konechnyi Y. (2023). Healthcare-associated infections in children in Ukraine during 2009–2021. *CHILD'S HEALTH*. 18 (3): 214–218. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1588>.
7. LinzMS, Mattappallila A, Finkel D, Parker D. (2023). Clinical Impact of Staphylococcus Aureus Skin and Soft Tissue Infections. *Antibiotics*. 12: 557. doi: 10.3390/antibiotics12030557.
8. Mani S, Chandrasekharan P. (2022). Staphylococcus Lugdunensis Bacteremia with an Infected Aortic Thrombus in a Preterm Infant. *Children*. 9: 46. doi: 10.3390/children9010046.
9. Ministerstvo okhorony zdorovya Ukrainy. (2021). On the approval of changes to the criteria for determining cases of infectious and parasitic diseases that are subject to registration. Order of Ministry of Health of Ukraine 15.07.2021 # 1447. [Міністерство охорони здоров'я України (2021). Про затвердження зміни до критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1447 від 15.07.2021] URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1214-21#Text>
10. Ministry of Health of Ukraine. (2021). On the organization of infection prevention and infection control in health care institutions and institutions/institutions providing social services/social protection of the population. Order of Ministry of Health of Ukraine 03.08.2021 No. 1614. [Міністерство охорони здоров'я України. (2021). Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах/закладах надання соціальних послуг/соціального захисту населення. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1614 від 03.08.2021]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1318-21#Text>.
11. Murni IK, Duke T, Kinney S, Daley AJ, Wirawan MT, Soenarto Y. (2022). Risk Factors for Healthcare-Associated Infection among Children in a Low-and Middle-Income Country. *BMC Infect. Dis.* 22: 406. doi: 10.1186/s12879-022-07387-2.
12. Westberg R, Stegger M, Söderquist B. (2022). Molecular Epidemiology of Neonatal-Associated Staphylococcus Haemolyticus Reveals Endemic Outbreak. *Microbiol. Spectr.* 10. doi: 10.1128/spectrum.02452-22.

Відомості про авторів:

Корнійчук Олена Петрівна — д.мед.н., проф., зав. каф. мікробіології Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел. (032) 276-28-36. <https://orcid.org/0000-0003-4885-0525>.

Тимчук Ірина Василівна — к.мед.н., доц. каф. мікробіології Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел. (032) 276-28-36. <https://orcid.org/0000-0002-9290-2954>.

Конечний Юліан Тарасович — д.філос., асистент каф. мікробіології Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел. (032) 276-28-36. <https://orcid.org/0000-0003-4789-1675>.

Ференц Наталія Михайлівна — лікар бактеріолог КНП ЛОР Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31.

Стаття надійшла до редакції 29.07.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.

UDC 618.36-056(477.411+477):303.44

V.O. Berestovyi^{1,2}, O.V. Zelinska², N.V. Gerevich^{1,2}, D.O. Govsieiev^{1,2} Risk factors for placenta previa among pregnant women of Kyiv, Ukraine: a retrospective cohort study

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Maternity Hospital No.5, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 65-71. doi 10.15574/SP.2023.133.65

For citation: Berestovyi VO, Zelinska OV, Gerevich NV, Govesieiev DO. (2023). Risk factors for placenta previa among pregnant women of Kyiv, Ukraine: a retrospective cohort study. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 65-71. doi 10.15574/SP.2023.133.65.

Placenta previa is a significant obstetric problem with elevated morbidity and mortality rates for both mother and fetus. The risks associated with placenta previa underscore the necessity for comprehensive treatment and timely intervention to mitigate adverse outcomes.

Purpose — to conduct a retrospective analysis of the impact of obstetric-gynecological factors on the prediction of placenta previa occurrence and its influence on perinatal outcomes.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted on cases of placenta previa between 2018 and 2022. The study included 22491 deliveries, of which 65 (0.29%) cases were registered as placenta previa. Data from delivery records of 374 patients without placenta previa were used for comparison. The following variables were evaluated for all patients: maternal age, characteristics of the menstrual cycle, gravidity, parity, history of cesarean sections, gestational age at delivery, method of delivery, blood loss during delivery, length of postpartum hospitalization, birth weight, gender of the newborn, Apgar scores at 1 and 5 minutes. Gynecological intervention histories, including curettage/hysteroscopy, laparoscopy, and cervical treatment, as well as obstetric pathologies, such as cesarean section, ectopic pregnancy, instrumental abortions, missed pregnancies, and assisted reproductive technologies in the last pregnancy, were examined.

Results. Multifactorial analysis revealed four significant risk factors. The risk of placenta previa was found to increase with advanced maternal age ($p < 0.001$), OR=1.14 (95% CI 1.07–1.20), and the presence of previous cesarean sections ($p < 0.001$), OR=5.51 (95% CI 2.73–11.1), while a history of previous deliveries reduced the risk ($p < 0.001$), OR=0.24 (95% CI 0.15–0.40). Instrumental abortions increased the risk of placenta previa ($p = 0.001$), OR=2.14 (95% CI 1.20–3.81). Newborns in the placenta previa group had lower Apgar scores at 1 and 5 minutes and lower birth weight.

Conclusions. The obtained results emphasize the importance of considering risk factors in assessing placenta previa occurrence during antenatal monitoring and can contribute to improving obstetric and perinatal care for women. However, the morphological and functional basis of placenta previa remains unknown and requires further study.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of participating institution. No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: women, placentation, placenta previa, cesarean section, curettage, instrumental abortion, assisted reproductive technologies, obstetric hemorrhage, preterm delivery.

Фактори ризику виникнення передлежання плаценти серед вагітних Києва, Україна: ретроспективне когортне дослідження

V.O. Берестовий^{1,2}, O.V. Зелінська², N.V. Геревич^{1,2}, D.O. Говсєєв^{1,2}

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

²КНП «Київський міський пологовий будинок № 5», Україна

Передлежання плаценти є серйозною акушерською проблемою, що характеризується підвищеними показниками захворюваності та смертності матері та плода. Ризики, пов'язані з передлежанням плаценти, поширюються як на матір, так і на плід, що підкреслює необхідність комплексного лікування та своєчасного втручання для пом'якшення несприятливих наслідків.

Мета — провести ретроспективний аналіз впливу факторів акушерського-гінекологічного анамнезу на прогнозування виникнення передлежання плаценти, а також впливу передлежання плаценти на перинатальні наслідки.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне когортне дослідження випадків передлежання плаценти за 2018–2022 рр. Дослідження охоплює 22 491 пологи, з яких зареєстровано 65 (0,29%) випадків передлежання плаценти. Для порівняння застосовано дані історій пологів 374 пацієнток без передлежання плаценти. В усіх пацієнтів визначено: вік матері, характеристику менструального циклу, гравідитет, паритет, кількість кесаревих розтинів в анамнезі, термін гестації на момент пологів, метод народження, крововтрату при народженні, кількість днів госпіталізації після пологів, вагу, стать новонародженого, оцінку за шкалою Апгар на 1- і 5-й хвилини. Вивчено анамнези гінекологічних втручань: кюретаж/гістерорезектоскопії, лапароскопії, лікування шийки матки. Досліджено анамнези акушерської патології: наявність кесаревого розтину, позаматкової вагітності, інструментальних абортів, заворованих вагітностей, допоміжних репродуктивних технологій при останній вагітності.

Результати. Багатофакторний аналіз вияв чотири найбільш значущі фактори ризику. Встановлено зростання ризику передлежання плаценти з віком породіллі ($p < 0.001$), ВШ=1,14 (95% ДІ: 1,07–1,20) та за наявності кесаревих розтинів в анамнезі ($p < 0.001$), ВШ=5,51 (95% ДІ: 2,73–11,1), однак наявність пологів в анамнезі знижувала ризик ($p < 0.001$), ВШ=0,24 (95% ДІ 0,15–0,40). Інструментальні аборти збільшували ризик передлежання плаценти ($p = 0.001$), ВШ=2,14 (95% ДІ: 1,20–3,81). Визначено, що новонароджені з групи передлежання плаценти мали нижчі бали за шкалою Апгар на 1-та 5-й хвилини і мали нижчу вагу при народженні.

Висновки. Отримані результати підкреслюють важливість урахування факторів ризику під час оцінювання ризику виникнення передлежання плаценти під час антенатального спостереження та можуть допомогти поліпшити акушерську і перинатальну допомогу жінкам. Однак на сьогодні залишаються невідомими морфологічна та функціональна основи виникнення передлежання плаценти, які потребують подальшого вивчення.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: жінки, плацентация, передлежання плаценти, кесарів розтин, вишкрібання, інструментальний аборт, допоміжні репродуктивні технології, акушерські кровотечі, передчасні пологи.

Introduction

Placenta previa (PP) is a condition characterized by abnormal placental attachment, resulting in partial or complete coverage of the cervical os by the placenta [9]. PP occurs in 0.3–1.5% of pregnancies, potentially leading to severe maternal morbidity and mortality [10]. Most cases of PP are identified through early-term ultrasound examinations (USE), while others may manifest as asymptomatic vaginal bleeding during the second or third trimester of pregnancy [3]. PP also increases the likelihood of «deep» invasion, namely the development of placenta accreta, increta, and percreta [21]. Such conditions escalate maternal risks, as PP precludes vaginal delivery, necessitating cesarean section. Uncontrolled postpartum hemorrhage from placental invasion can result in blood transfusion, hysterectomy, infertility, intensive care unit admission, or even death [4]. Additionally, PP is associated with unfavorable neonatal outcomes, including preterm birth, low birth weight, and perinatal mortality [16]. Understanding the impact of obstetric-gynecological history on the occurrence of PP is crucial for providing appropriate counseling to pregnant women.

The **purpose** of the study – to retrospectively examine the influence of obstetric-gynecological history factors on predicting PP occurrence and the impact of PP on perinatal outcomes. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of participating institution.

Materials and methods of the research

A retrospective cohort study of PP cases was conducted for 2018–2022. The study was conducted at Maternity Hospital No. 5, which serves as the clinical base of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Neonatology of the Postgraduate Education of O.O. Bogomolets National Medical University. The study encompassed 22491 deliveries, with 65 cases of PP registered (PP group).

The analysis involved a retrospective review of electronic medical records, cesarean section protocols, and neonatal records. The diagnosis of PP was confirmed by an expert obstetrician using transabdominal ultrasound scans or Magnetic Resonance Imaging (MRI), and the diagnosis was verified during delivery.

For comparative analysis, data from the delivery histories of 374 patients without PP (non-PP group) were utilized for the same period.

Exclusion criteria included multiple pregnancies, fetal anomalies, absence of records in medical documentation, and PP.

The following clinical characteristics were evaluated in all patients: maternal age, characteristics of the menstrual cycle, gravidity, parity, number of previous cesarean sections, gestational age at delivery, method of delivery, blood loss at birth, length of postpartum hospitalization, newborn weight, newborn sex, Apgar score at 1 and 5 minutes. The presence of gynecological interventions (GI) in the history was assessed, including curettage/hysteroscopy, laparoscopy, cervical treatment, and the cumulative number of GI-related factors. The presence of obstetric pathology in the history requiring intervention (OI) was also examined, including previous cesarean section, ectopic pregnancy, instrumental abortions, missed miscarriages, and the use of assisted reproductive technologies (ART) in the last pregnancy, along with the cumulative number of OI-related factors and the combination of OI with ART.

Statistical Analysis. Categorical data were presented as frequencies and percentages (%), while descriptive statistics were reported as mean (M) \pm standard deviation (SD). Confidence intervals (CI) of 95% or interquartile range were calculated, odds ratio (OR). Differences in categorical variables were assessed using the chi-square or Fisher's exact test, while differences in continuous variables were evaluated using the Mann–Whitney U test or t-test. Data analysis was performed using R (3.4.1). A two-sided P-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Ethical Approval and Informed Consent. The Bioethics Committee of Bogomolets National Medical University, affiliated with the Department of Obstetrics, Gynecology, and Neonatology of the Postgraduate Education, authorized the study, based at Maternity Hospital No. 5 in Kyiv. Patients' data was protected by excluding names, phone numbers, home addresses, and confidential information. Since the study was based on electronic medical records and all information was anonymized, informed consent was waived. The study adhered to the principles of the Helsinki Declaration.

Results of the research

The total number of deliveries during the study period were 22491, with 65 cases of PP, resulting

Table 1

Comparative characteristics of patients

Indicator	Non-PP group (n=374)	PP group (n=65)	Significance of the difference, P
Age, years	30 (26–34)	34 (30–37)	<0.001
Menarche, years	13 (12–14)	13 (12–14)	0.829
Menstruation, days	5 (5–5)	5 (5–5)	0.906
Menstrual cycle, days	28 (28–28)	28 (28–30)	0.073
Gravidity	2 (1–2)	2 (2–3)	<0.001
Number of cesarean sections (1 or 2)	22 (5.9%)	14 (21.5%)	<0.001
Parity	1 (1–2)	1 (0–1)	<0.001
Blood loss, ml	250 (250–400)	777 (600–912.5)	<0.001
Duration of hospitalization, days	3 (3–4)	5 (3.75–8)	<0.001

Note: The Mann–Whitney U test is used for the comparison.

Table 2

The analysis of gynecological interventions

Indicator		Non-PP group (n=374)	PP group (n=65)	Significance of the difference, P
Hysteroscopy and/or dilation and curettage	0	346 (92.5)	61 (93.8)	0.872
	1	27 (7.2)	4 (6.2)	
	2	1 (0.3)	0 (0)	
Laparoscopy	0	332 (88.8)	54 (83.1)	0.215
	1	42 (11.2)	11 (16.9)	
Cervical treatment	0	319 (85.3)	54 (83.1)	0.707
	1	55 (14.7)	11 (16.9)	
The sum of gynecological interventions	0	269 (71.9)	40 (61.5)	0.105
	1	105 (28.1)	25 (38.5)	

Notes: The chi-square test or Fisher's exact test was used to perform the comparison. The sum of gynecological interventions — If at least one episode of intervention was present, the patient received a mark; however, combinations of factor features were not considered when calculating the sum.

in a prevalence rate of placenta previa among patients in the maternity hospital of 0.29%. In the non-PP group, there were 117 (31.3%) out of 374 deliveries, while in the placenta previa group, all 65 (100%) deliveries were performed by cesarean section, $P < 0.001$. When evaluating background of PP occurrence, it's crucial to consider the interplay between risk factors. Furthermore, making a comprehensive assessment of these factors essential in providing optimal prenatal care and minimizing potential complications associated with PP.

A comparative assessment of age, menstrual history, gravidity, parity, number of previous cesarean sections, blood loss at birth, and duration of hospitalization was conducted among patients in the two groups. The comparative characteristics are presented in Table 1.

Analysis of pregnancy-related interventions among patients in the two groups included a history of cesarean section, ectopic pregnancy, instrumental abortions, pregnancy loss and ART. The analysis of pregnancy-related interventions is presented in Table 3.

Among the newborns in the PP group, 41 (63.1%) were male and 24 (36.9%) were female, while in the non-PP group, 202 (54%) were male and 172 (46%) were female, with a P-value of 0.180. Massive obstetric hemorrhage (>1000 ml) occurred in 3 (0.8%) cases out of 374 cases in the non-PP group, whereas in the PP group, it occurred in 15 (23.1%) cases, with a P-value of <0.001 . A comparative analysis of perinatal outcomes between the patients in the two groups was conducted, which included gestational age at

Table 3

Analysis of pregnancy-related interventions

Indicator		Non-PP group (n=374)	PP group (n=65)	Significance of the difference, P
History of Cesarean section	0	348 (93)	51 (78.5)	<0.001
	1	26 (7)	14 (21.5)	
Ectopic pregnancy	0	365 (97.6)	64 (98.5)	0.768
	1	6 (1.5)	1 (1.5)	
	2	3 (0.9)	0 (0)	
Instrumental abortions	0	331 (88.5)	53 (81.5)	<0.001
	1	38 (10.2)	6 (9.2)	
	2	5 (1.3)	3 (4.6)	
	3	0 (0)	2 (3.1)	
Pregnancy loss	0	310 (82.9)	53 (81.5)	0.839
	1	57 (15.2)	10 (15.4)	
	2	6 (1.6)	2 (3.1)	
	3	1 (0.3)	0 (0)	
Assisted reproductive technologies	0	361 (96.5)	49 (75.4)	<0.001
	1	13 (3.5)	16 (24.6)	
Obstetric sum	0	255 (68.2)	34 (52.3)	0.016
	1	119 (31.8)	31 (47.7)	
Obstetric and Assisted reproductive technologies sum	0	183 (48.9)	19 (29.2)	0.004
	1	191 (51.1)	46 (70.8)	

Notes: Fisher's exact test was used for the comparison. Obstetric sum - If at least one episode of intervention was present, the patient received a mark; however, combinations of factor features were not considered when calculating the sum. Obstetric and assisted reproductive technologies sum — the cumulative assessment of interventions related to pregnancy and assisted reproductive technologies.

Table 4

Analysis of perinatal results of childbirth

Indicator	Non-PP group (n=374)	PP group (n=65)	Significance of the difference, P
Gestational age, weeks	39 (39–40)	37 (36–37)	<0.001
Newborn weight, gram	3460 (3220–3740)	2960 (2577.5–3250)	<0.001
Apgar 1	7 (7–8)	7 (6.75–7)	<0.001
Apgar 5	8 (8–9)	8 (7–8)	<0.001

Note: The Mann–Whitney test was used for comparison.

Table 5

Coefficients of the 4-factor logistic regression model for predicting the risk of placenta previa

Factorial sign	Non-PP group (n=374)	PP group (n=65)	Significance of the differ- ence, p
Age	0.13±0.02	<0.001	1.14 (1.07–1.20)
Number of cesarean sections	1.71±0.36	<0.001	5.51 (2.73–11.1)
Parity	-1.42±0.25	<0.001	0.24 (0.15–0.40)
Instrumental abortion	0.76±0.29	0.001	2.14 (1.20–3.81)

birth, newborn weight, and Apgar scores at 1 and 5 minutes. The respective data are presented in Table 4.

Risk assessment of PP. The logistic regression model construction was employed to analyze the factor features associated with the risk of pathology. The analysis was conducted for 17 risk factors: age, menarche, duration of menstruation, menstrual cycle, number of cesarean sections, parity, hysteroscopy and D&C, laparoscopy, cervical treatment, gynecological sum, ce-

sarean section, ectopic pregnancy, instrumental abortion, pregnancy loss, obstetric sum, obstetric interventions and ART sum, sex of the newborn. The stepwise inclusion/exclusion method (inclusion threshold $p < 0.05$, exclusion threshold $p > 0.1$) was utilized to select significant factor features. During the selection process, four significant risk factors were identified: age, number of cesarean sections, parity, and instrumental abortion. A four-factor logistic regression model for predicting the risk of pathology was constructed based on

the selected features. Table 5 presents the characteristics of the model.

An increase in the risk of pathology with maternal age was established ($p < 0.001$), OR=1.14 (95% CI 1.07–1.20) per year (considering the influence of other risk factors). The risk of pathology increases ($p < 0.001$) with a history of cesarean sections, OR=5.51 (95% CI 2.73–11.1) per operation (accounting for the influence of other risk factors). A decrease in the risk of pathology was found with a history of previous deliveries ($p < 0.001$), OR=0.24 (95% CI 0.15–0.40) per delivery (considering the influence of other risk factors). In the presence of instrumental abortions in the medical history, the risk of pathology increases ($p = 0.001$), OR=2.14 (95% CI 1.20–3.81) per instrumental abortion (accounting for the influence of other risk factors). Figure 1 presents the receiver operating characteristic curve of the model.

The area under the curve (AUC) of the model's receiver operating characteristic is 0.79 (95% CI 0.75–0.83), indicating a good fit of the model and a moderate level of association between the risk of PP and age, number of cesarean sections, parity, instrumental abortions. When selecting the optimal decision threshold based on the Youden Index, the model demonstrated a sensitivity of 75% (95% CI 65.1–85.2%) and a specificity of 77.8% (95% CI 73.3–81.9%). The positive predictive value was 36.3% (95% CI 31.1–41.8%), while the negative predictive value was 94.7% (95% CI 92.1–96.5%).

Discussion

Placenta previa is a common and severe complication of pregnancy that can lead to complications such as postpartum hemorrhage and amniotic fluid embolism [25]. Furthermore, studies have shown that the frequency of preterm delivery and low birth weight infants is significantly higher in women with PP than those with a normal placental position [2,5], indicating an increased risk of adverse neonatal outcomes. Therefore, investigating the risk factors associated with PP is crucial for reducing the likelihood of unfavorable consequences for both the mother and the child. In order to elucidate the etiology of PP in pregnant women, we conducted a retrospective analysis of 65 records of obstetric histories of women with PP.

The study found that advanced maternal age, defined as ≥ 34 years, is a significant risk factor for PP with a six-fold increased risk. This finding

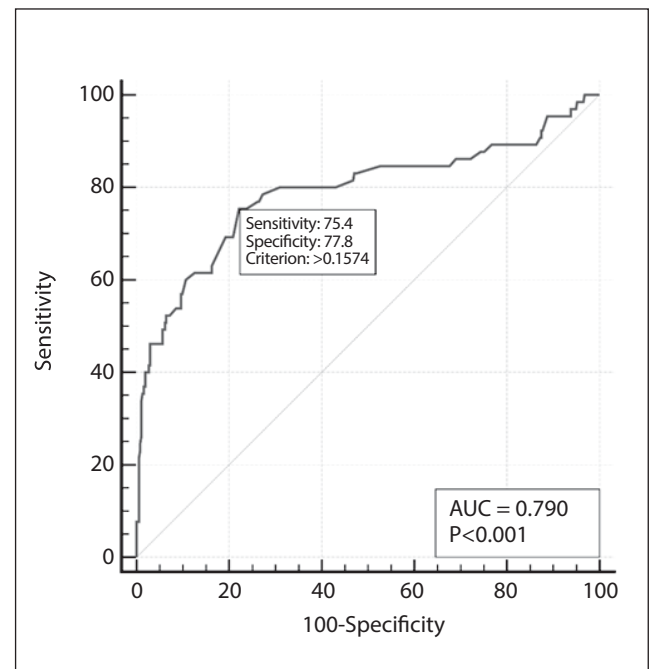


Fig. ROC-curve of the 4-factor logistic regression model for predicting the risk of pathology

is consistent with the studies conducted by L. Tuzovic et al., as well as M. Kollmann et al., who reported an increased risk of PP with higher parity, possibly due to endometrial scarring and reduced uteroplacental blood flow due to atherosclerotic changes in blood vessels [11,22]. However, our study revealed a reduced risk of PP in patients with a history of previous deliveries, OR=0.24 (95% CI 0.15–0.40), which the distribution of patients can explain according to risk factors affecting the occurrence of PP.

Previous cesarean deliveries are a well-known risk factor for PP, as demonstrated in this study and confirmed by a meta-analysis of 170,640 pregnant women [20]. A cohort study conducted at the National Health Service Hospital in the United Kingdom also found that PP occurred in 32.9% out of 1000 women with a planned cesarean section [13]. Thus, H.S. Abduljabbar et al. concluded in their meta-analysis that 359 cesarean sections are needed during first deliveries to obtain one additional case of PP in subsequent pregnancies [1]. The increased risk may be a result of prolonged damage to the myometrium and endometrium due to surgical disruption of the uterine cavity, leading to hypoxia, incomplete decidualization, and abnormal trophoblast invasion, which can cause placental adhesion [24]. The data above are consistent with our study, as patients with a history of cesarean section had a 5-fold higher risk of developing PP, OR=5.51 (95% CI 2.73–11.1).

Another well-known fact is a history of instrumental abortions, a risk factor for PP. In the study by L. Tuzovic et al., abortions increased the risk of PP by 2.75 times. The mechanism of this association may be attributed to the damage to the endometrium during repeated abortions, leading to impaired successful placental implantation [22]. The data obtained in this study also confirm the significant impact of instrumental abortions on the risk of developing PP, specifically an OR of 2.14 (95% CI 1.20–3.81).

ART has drawn attention due to its wide application in clinical practice, particularly among older patients with a history of endometriosis and chronic salpingitis [14]. Furthermore, ART often involves the use of ovulation-stimulating drugs, which can disrupt the regulation or uncontrolled expression of genes associated with endometrial growth, leading to asynchrony between endometrial and embryonic development and ultimately resulting in PP formation [12,17]. Additionally, the mechanical implantation of embryos using a transfer catheter can cause the release of prostaglandins during passage through the cervical canal, leading to uterine contractions and an increased likelihood of placental implantation in the lower uterine segment [15]. The findings of this study demonstrate a difference in the number of patients who conceived through ART, although the sample size is not representative for analysis.

Placenta previa also has a significant impact on neonates. A cohort study of 3,550,842 deliveries revealed that PP after 37 weeks of gestation is an independent risk factor for adverse neonatal outcomes [18]. The risk of preterm birth is 14 times higher in women with PP [22]. A systematic review [23] identified that 57.7% of deliveries in women with PP occur prematurely, whereas, in another study, this rate was 52% compared to 8% for preterm births in women without PP [6]. C. Zhou et al., in a study on the impact of PP on neonatal outcomes, found that the PP group had lower birth weight and lower Apgar scores at 1 and 5 minutes, leading to an increased risk of delivery complications, respiratory distress syndrome in

newborns, and increased neonatal mortality [25]. This conclusion aligns with a study conducted by J.M. Crane et al., where newborns delivered by women with PP had a fivefold increased risk of developing respiratory distress syndrome [7]. Similar results were obtained in our study. It was determined that newborns in the PP group had lower Apgar scores at 1 and 5 minutes and lower birth weight.

Maternal mortality and antenatal hemorrhage are among the most severe complications during pregnancy. In patients with PP, the risk of antepartum hemorrhage is nine times higher than in patients with customarily located placenta [19]. It has been reported that the frequency of antepartum hemorrhage in women with PP is approximately 51.6% [8], underscoring the critical nature of this condition and the necessity for careful monitoring and treatment during pregnancy. Similar to the findings of C. Zhou et al. [25], the results obtained from the study indicate that the frequency of postpartum hemorrhage and the duration of hospital stay was significantly higher in the PP group compared to the non-PP group.

Conclusions

This study has identified an association between the risk of PP and maternal age, parity, previous cesarean section, and history of instrumental abortions. The risk of developing the pathology increased with advancing maternal age and the presence of a history of cesarean section or instrumental abortions, while the risk decreased with prior deliveries. PP increases the risk of giving birth to newborns with lower Apgar scores than pregnant women without PP. These findings emphasize the importance of considering these factors when assessing the risk of PP during antenatal surveillance, which can help improve obstetric care for women. However, the morphological and functional basis for the occurrence of PP remains unknown and requires further investigation.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abduljabbar HS, Bahkali NM, Al-Basri SF, Al Hachim E, Shoudary IH, Dause WR et al. (2016). Placenta previa: A 13 years experience at a tertiary care center in Western Saudi Arabia. *Saudi Medical Journal*. 37 (7): 762.
2. Adnan WFW, Shamsudin F, Zon EM. (2021). Uterine torsion in patient with major placenta previa. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 258: 467–469.
3. Ahmed SR, Aitallah A, Abdelghafar HM, Alsammani MA. (2015). Major placenta previa: rate, maternal and neonatal outcomes experience at a tertiary maternity hospital, sohag, Egypt: a prospective study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 9 (11): QC17.
4. Anderson–Bagga FM, Sze A. (2023, Jun). Placenta Previa. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539818/>.
5. Balayla J, Desilets J, Shrem G. (2019). Placenta previa and the risk of intrauterine growth restriction (IUGR): a systematic review and meta-analysis. *Journal of perinatal medicine*. 47 (6): 577–584.
6. Baumfeld Y, Herskovitz R, Niv ZB, Mastrolia SA, Weintraub AY. (2017). Placenta associated pregnancy complications in pregnancies complicated with placenta previa. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 56 (3): 331–335.
7. Crane JM, Van den Hof MC, Dodds L, Armson BA, Liston R. (1999). Neonatal outcomes with placenta previa. *Obstetrics & Gynecology*. 93 (4): 541–544.
8. Fan D, Wu S, Liu L, Xia Q, Wang W, Guo X et al. (2017). Prevalence of antepartum hemorrhage in women with placenta previa: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 7 (1): 1–9.
9. Jain V, Bos H, Bujold E. (2020). Guideline No. 402: diagnosis and management of placenta previa. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 42 (7): 906–917. e901.
10. Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide A, Belfort M, Burton G, Collins S et al. (2018). Placenta praevia and placenta accreta: diagnosis and management: green-top guideline no. 27a. *Bjog*. 126 (1): e1–e48.
11. Kollmann M, Gaulhofer J, Lang U, Klaritsch P. (2016). Placenta praevia: incidence, risk factors and outcome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 29 (9): 1395–1398.
12. Makarenko M, Govsieiev D, Martynova L, Berestovoy V, Vorona R. (2016). Assisted reproductive technology and intrauterine pathology as the risk factors of placenta praevia. *Health of woman*. 10 (116): 140–142. [Макаренко М, Говсєєв Д, Мартинова Л, Берестовий В, Ворона Р. (2016). Допоміжні репродуктивні технології та внутрішньоматкова патологія як фактори ризику передлежання плаценти. *Здоров'я жінки*. 10 (116): 140–142].
13. Onwere C, Gurol–Urganci I, Cromwell DA, Mahmood TA, Templeton A, van der Meulen JH. (2011). Maternal morbidity associated with placenta praevia among women who had elective caesarean section. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 159 (1): 62–66.
14. Petersen SH, Bergh C, Gissler M, Åsvold BO, Romundstad LB, Tiitinen A et al. (2020). Time trends in placenta-mediated pregnancy complications after assisted reproductive technology in the Nordic countries. *American journal of obstetrics and gynecology*. 223 (2): 226. e221–226. e219.
15. Qin JB, Wang H, Sheng X, Xie Q, Gao S. (2016). Assisted reproductive technology and risk of adverse obstetric outcomes in dichorionic twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 105 (5): 1180–1192.
16. Rao J, Fan D, Zhou Z, Luo X, Ma H, Wan Y et al. (2021, Jul 6). Maternal and neonatal outcomes of placenta Previa with and without coverage of a uterine scar: a retrospective cohort study in a tertiary hospital. *International Journal of Women's Health*. 13: 671–681.
17. Sakai Y, Ono M, Iizuka T, Kagami K, Masumoto S, Nakayama M et al. (2019). Embryo transfer associated with hormone replacement therapy cycles using assisted reproductive technology increases placenta accreta spectrum. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 45 (12): 2394–2399.
18. Schneiderman M, Balayla J. (2013). A comparative study of neonatal outcomes in placenta previa versus cesarean for other indication at term. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 26 (11): 1121–1127.
19. Senkoro EE, Mwanamsangu AH, Chuwa FS, Msuya SE, Mnali OP, Brown BG et al. (2017). Frequency, risk factors, and adverse fetomaternal outcomes of placenta previa in Northern Tanzania. *Journal of pregnancy*. 2017: 5936309.
20. Sheiner E, Shoham–Vardi I, Hallak M, Hershkowitz R, Katz M, Mazor M. (2001). Placenta previa: obstetric risk factors and pregnancy outcome. *Journal of Maternal-Fetal Medicine*. 10 (6): 414–419.
21. Silver RM, Branch DW. (2018). Placenta accreta spectrum. *New England Journal of Medicine*. 378 (16): 1529–1536.
22. Tuzovic L, Djelmis J, Ilijic M. (2003). Obstetric risk factors associated with placenta previa development: case-control study. *Croat Med J*. 44 (6): 728–733.
23. Vahanian SA, Lavery JA, Ananth CV, Vintzileos A. (2015). Placental implantation abnormalities and risk of preterm delivery: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 213 (4): S78–S90.
24. Wortman AC, Alexander JM. (2013). Placenta accreta, increta, and percreta. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 40 (1): 137–154.
25. Zhou C, Zhao Y, Li Y. (2022). Clinical Analysis of Factors Influencing the Development of Placenta Praevia and Perinatal Outcomes in First-Time Pregnant Patients. *Frontiers in Surgery*. 9: 862655.

Відомості про авторів:

Берестовий Владислав Олегович — PhD, асистент каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця; лікар акушер-гінеколог КНП «Київський міський пологовий будинок №5». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. <https://orcid.org/0000-0002-5880-770X>.
Зелінська Ольга Василівна — лікар акушер-гінеколог КНП «Київський міський пологовий будинок №5». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. <https://orcid.org/0009-0006-0362-1031>.

Геревич Надія Василівна — к.мед.н., асистент каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця; лікар акушер-гінеколог КНП «Київський міський пологовий будинок №5». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. <https://orcid.org/0000-0002-1750-135X>.

Говсєєв Дмитро Олександрович — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця; директор КНП «Київський міський пологовий будинок №5». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.
 Стаття надійшла до редакції 26.05.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.

УДК 616.248-053.2:616.233-072/076

**О.К. Колоскова¹, С.І. Тарнавська¹, Х.П. Буринюк–Глов'як¹,
О.О. Шахова¹, М.О. Питлик–Ященко²**

Клініко-інструментальні, цитологічні та інфламатометричні маркери ремоделінгу дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму дітей

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 72-79. doi 10.15574/SP.2023.133.72

For citation: Koloskova OK, Tarnavska SI, Buryniuk-Hloviak KP, Shakhova OO, Pytlyk-Yashchenko MO. (2023). Clinical-instrumental, cytological and inflammatory markers of airway remodeling in children with bronchial asthma. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 72-79. doi 10.15574/SP.2023.133.72.

Мета — дослідити клініко-інструментальні, цитологічні та інфламатометричні характеристики захворювання у хворих на бронхіальну астму дітей з урахуванням вмісту в мокротинні маркера ремоделінгу матричної металопротеїнази-9 (ММР-9) для оптимізації своєчасного виявлення структурної перебудови бронхів.

Матеріали та методи. В умовах пульмоалергологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» методом випадкової вибірки обстежена когорта з 99 хворих на БА. Всім дітям проведено комплексне клініко-параклінічне дослідження з визначенням цитологічного складу мокротиння, визначення гіперреактивності бронхів та їхньої гіперчутливості в пробі з серійним розведенням гістаміну, дослідження концентрації метаболітів монооксиду нітрогену в периферичній крові та конденсаті легеневого експірату. Сформовано дві клінічні групи. До складу I групи увійшло 55 пацієнтів, у яких вміст ММР-9 у надосадовій рідині мокротиння не досягав рівня 5,4 нг/мл, а II групу сформували 44 хворі із вмістом ММР-9 $\geq 5,4$ нг/мл. За основними клінічними характеристиками групи спостереження були зіставними.

Результати. Встановлено, що в дітей з підвищеним вмістом ММР-9 у мокротинні удвічі вищим є ризик клінічно більш тяжкого перебігу загострення захворювання (відносний ризик — 1,4, співвідношення шансів — 2,0) зі збереженням цієї тенденції впродовж 5 днів стаціонарного лікування. Показано, що у хворих II групи концентрація FeNO більше 22,0 мкмоль/л трапляється удвічі частіше, ніж у I клінічній групі ($p < 0,05$), що відображає асоціацію процесів алергічного запалення дихальних шляхів та їхнього ремоделінгу. Результати бронхопровокаційної проби з гістаміном свідчать про статистично вірогідно нижчі рівні провокаційної дози та провокаційної концентрації гістаміну, що відповідає значній гіперсприйнятливості бронхів, шанси якої зростають на тлі накопичення ММР-9 в мокротинні: у 27,7 раза для порогової концентрації гістаміну, яка викликала зменшення об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) на 20% від вихідного (ПК₂₀Г) (ОФВ₁) $< 3,7$ мг/мл та у 48,8 раза для порогової дози гістаміну (ПД₂₀Г) (ОФВ₁) $< 0,8$ мг.

Висновки. Підвищення вмісту ММР-9 у надосадовій рідині мокротиння асоціювало з тяжким перебігом загострень бронхіальної астми в дітей, підвищенням вмісту метаболітів монооксиду нітрогену в крові та легеневому експіраті, виразнішими ознаками гіперсприйнятливості бронхів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, ремоделінг, гіперреактивність бронхів, матрична металопротеїназа-9.

Clinical-instrumental, cytological and inflammatory markers of airway remodeling in children with bronchial asthma

O.K. Koloskova¹, S.I. Tarnavska¹, K.P. Buryniuk–Hloviak¹, O.O. Shakhova¹, M.O. Pytlyk–Yashchenko²

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²RMCE «Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital», Ukraine

Purpose — to investigate the clinical-instrumental, cytological and inflammatory characteristics of the disease in children with bronchial asthma, taking into account the content of the remodeling marker matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in the sputum to optimize the timely detection of structural remodeling of the bronchi.

Materials and methods. A cohort of 99 children with BA was examined by the method of random sampling in the conditions of the Pulmonary Allergology Department of the RMCE CRCH.

All children underwent a complex clinical and paraclinical examination with the determination of the cytological composition of sputum, the determination of bronchial hyperreactivity and their hypersensitivity in a sample with serial dilution of histamine, the study of the concentration of metabolites of nitrogen monoxide in peripheral blood and condensate of pulmonary expiratory air.

Two clinical groups were formed. The Group I included 55 patients in whom the content of MMP-9 in the sputum supernatant did not reach the level of 5.4 ng/ml, and the II group was formed by 44 patients with MMP-9 content ≥ 5.4 ng/ml. The main clinical characteristics of the observation groups were comparable.

Results. It was established that the risk of a clinically more severe exacerbation of the disease is twice as high in children with an increased content of MMP-9 in the sputum (relative risk — 1.4, odds ratio — 2.0) with the preservation of this trend during 5 days of inpatient treatment. The work also shows that in patients with an increased content of MMP-9 in sputum, the concentration of FeNO more than 22.0 μ mol/l occurs twice as often as in the first clinical group ($p < 0.05$). This finding reflects the association of the processes of allergic inflammation of the respiratory tract and their remodeling. The results of the PC₂₀H bronchoprovocation test indicate statistically significantly lower levels of the provocation dose and provocation concentration of histamine, which corresponds to significant bronchial hypersensitivity, the chances of which increase against the background of the accumulation of MMP-9 in sputum: 27.7 times for PC₂₀H (FEV₁) < 3.7 mg/ml and 48.8 times for PD₂₀H (FEV₁) < 0.8 mg.

Conclusions. An increase in the content of MMP-9 in the supernatant fluid of sputum was associated with a more severe course of exacerbations of bronchial asthma in children, an increase in the content of metabolites of nitrogen monoxide in the blood and lung expiratory air, more pronounced signs of bronchial hypersensitivity.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: bronchial asthma, children, remodeling, bronchial hyperreactivity, metalloproteinase-9.

Вступ

Бронхіальна астма — це поширене хронічне запальне захворювання, за персистування якого значну роль відіграє ремоделінг бронхів (РБ) [16,19], в основі якого лежать посилення проліферації гладеньких м'язів дихальних шляхів, підвищення секреції протеїну позаклітинного матриксу та зростання кількості міофібробластів у стінці бронхів [20]. Показано, що формування проліферативного/секреторного фенотипу, скорочувальної дисфункції дихальних шляхів у сприйнятливих осіб приводять до розвитку РБ [7]. Ремоделінг дихальних шляхів може бути наслідком хронічного запалення бронхів і є характерним насамперед для хронічної тяжкої астми із прогресуючим зниженням функції легень. Відбуваються зміни поверхневого епітелію, ретикулярної базальної мембрани, гладкої мускулатури бронхів, кровоносних судин і слизових залоз, у результаті потовщується порівняно до норми стінка дихальних шляхів у хворих на астму, зокрема, у пацієнтів із летальною астмою — на 50–300%, а із тяжкою астмою — на 10–100% [27]. Дослідження повідомляють про наявність РБ у дебюті астми ще до клінічних проявів захворювання [18], зокрема, навіть у ранньому дитинстві до формування запального процесу. Більше того, показано, що протизапальні лікарські засоби, які зазвичай застосовуються для лікування астми, мають незначний або не мають успіху в обмеженні РБ [5]. В основі персистування бронхіальної астми лежать три взаємопов'язані механізми: запалення, ремоделінг і гіперреактивність дихальних шляхів [11], проте погляди дослідників на взаємозв'язки між ними та їхню асоціацію з клінічними особливостями захворювання почасти суперечливі. Незважаючи на те, що між запаленням дихальних шляхів та їхнім ремоделінгом існують зв'язки, вони стосуються різних систем, мають власний комплекс патогенезу і впливають один на одного та на розвиток астми. Коротко- і довготривале скорочення мускулатури бронхів змінює механічні властивості стінки дихальних шляхів, що приводить до РБ та модулює запальні сигнальні каскади в м'язових та інших типах клітин (епітелій, фібробласти, імунні клітини та судинна система) [6]. Так, мігруючи до легень еозинофіли вивільняють трансформуючий фактор росту, активні форми кисню, нейротоксин, пероксидазу, еозинофільний катіонний білок

та інші біологічно активні медіатори запалення, що зумовлюють ремоделінг через руйнування клітин [12].

Наразі актуальним завданням є пошук надійних маркерів РБ у дитячій пульмонології, оскільки «золотий» стандарт — біопсія стінки бронха — є обмеженим у педіатрії через його інвазивність [13]. До неінвазивних маркерів належить концентрація матричної металопротеїнази-9 (ММР-9) у надосадовій рідині мокротиння [4]. У дітей показано зв'язок бронхіальної астми з підвищенням концентрації ММР-9 у сироватці крові [10], проте дослідження в надосадовій рідині мокротиння проводилися переважно в дорослих хворих.

Мета роботи — у хворих на бронхіальну астму дітей дослідити клініко-інструментальні, цитологічні та інфламатометричні характеристики захворювання з урахуванням вмісту в мокротинні маркера ремоделінгу ММР-9 для оптимізації своєчасного виявлення структурної перебудови бронхів.

Матеріали та методи дослідження

В умовах пульмоалергологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» упродовж 2020–2021 рр. методом випадкової вибірки обстежено когорту з 99 хворих на бронхіальну астму дітей, яких за умови інформованої згоди батьків залучено до дослідження. Окрім планового комплексного обстеження, передбаченого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 08.10.2013 № 868 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей», у позанападному періоді визначено вміст ММР-9 у супернатанті індукованого мокротиння для визначення активності процесів РБ. За результатами обстеження, середній вміст ММР-9 у загальній когорті пацієнтів становив $5,4 \pm 0,2$ нг/мл, і залежно від цієї величини дітей поділено на дві клінічні групи порівняння.

До складу I групи увійшло 55 пацієнтів, у яких вміст ММР-9 у надосадовій рідині мокротиння становив $<5,4$ нг/мл, а II групу сформували 44 хворі з вмістом ММР-9 $\geq 5,4$ нг/мл. Загальну характеристику хворих наведено в таблиці 1.

За наведеними даними, групи були зіставними за основними клінічними характеристиками, у тому числі не було розбіжностей за такими ва-

Таблиця 1

Загальна характеристика груп спостереження

Група	Середній вік, роки	Частка хлопчиків, %	Мешканці міста, %	Середня тривалість захворювання, роки
I група (n=55; MMP-9 <5,4 нг/мл)	11,6±0,4	67,3	49,1	4,3±0,6
II група (n=44; MMP-9 ≥5,4 нг/мл)	12,1±0,5	63,6	31,8	5,2±0,6
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

гомими клінічними показниками, як тривалість захворювання, вік дебюту астми і тяжкість її перебігу.

Розподіл віку дебюту бронхіальної астми в пацієнтів груп порівняння наведено в таблиці 2.

Отже, за найбільш значущими клінічними показниками, які могли вплинути на результати дослідження, статистичних розбіжностей у клінічних групах порівняння не виявлено.

Комплекс параклінічних методів обстеження, окрім загальноклінічних, передбачав оцінку цитологічного складу мокротиння, визначення гіперреактивності бронхів та їхньої гіперчутливості в пробі із серійним розведенням гістаміну, дослідження концентрації метаболітів монооксиду нітрогену в периферичній крові (NO) та конденсаті легеневого експірату (FeNO).

Надаючи перевагу неінвазивним діагностичним прийомам, зосереджено увагу на визначенні окремих запальних маркерів у легеневому експіраті, зокрема FeNO. Легеневий експірат отримано за допомогою запатентованого пристрою, виходячи з рекомендацій [22], у яких визначено вміст NO за Н.Л. Ємченко в модифікації А.І. Гоженка. Пацієнтам у позанападному періоді захворювання проведено цитологічний аналіз мокротиння, отриманого методом індукції з використанням серійних розведень гіпертонічних розчинів (3%, 5%, 7%) натрію хлориду згідно із запропонованим I. Pin протоколом у модифікації I.D. Pavord та М.М. Pizzichini [21].

Дослідження вмісту MMP-9 в супернатанті мокротиння виконано методом «сендвіч»-ELISA (реактиви «Affymetrix eBioscience» BMS 2016/2/ BMS2016/2TEN («Bender MedSystems», «GmbH», Австрія).

Спирографічне дослідження проведено в позанападному періоді з дотриманням усіх вимог, а лабільність бронхів визначено шляхом оцінки їхніх реакцій на дозований біг та інгаляцію 200 мкг сальбутамолу з обчисленням індексу бронхоспазму, індексу бронходилатації та сумарного показника лабільності бронхів. Дослідження неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів до прямих бронхоспазмогенних чинників проведено за допомогою інгаляційного спірометричного тесту із серійними розведеннями гістаміну з урахуванням рекомендацій щодо стандартизації дослідження [8]. Вирахувано порогову концентрацію (ПК₂₀Г) і порогову дозу (ПД₂₀Г) гістаміну, яка викликала зменшення об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) на 20% від вихідного. Показники ПК₂₀Г та ПД₂₀Г застосовано для визначення гіперчутливості дихальних шляхів з урахуванням того, що чим вищою є гіперчутливість бронхів, тим меншими є ці показники. Гіперреактивність бронхів відображає «дозозалежна крива», зокрема, крутизна нахилу кривої «потік-об'єм» під час інгаляційної проби з гістаміном [14].

Одержані результати дослідження проаналізовано за допомогою комп'ютерних пакетів «STATISTICA» StatSoft Inc. та «Excell XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Діагностичну цінність тестів визначено з урахуванням їхньої чутливості, специфічності, а також посттестової вірогідності в разі позитивного (+) і від'ємного (-) результатів тесту.

Ризик реалізації події оцінено з урахуванням вірогідності величин відносного (BP), атрибутивного (AP) ризиків і відношення шансів події

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів груп порівняння залежно від віку дебюту бронхіальної астми

Група	Дебют захворювання, %		
	до 3 років	від 3 до 6 років	від 6 років
I група (n=55)	27,3	20	52,7
II група (n=44)	31,8	22,7	45,5
p _φ	>0,05	>0,05	>0,05

(ВШ) із визначення їхніх довірчих інтервалів (95% ДІ).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків.

Результати дослідження та їх обговорення

Як відомо, матричні металопротеази є ключовими медіаторами РБ при астмі, а ММР-9 вивчається щодо її впливу на патогенез і тяжкість захворювання.

Оцінювання тяжкості перебігу захворювання дало змогу встановити, що інтермітуючий перебіг, персистувальний легкий, середньотяжкий і тяжкий перебіг бронхіальної астми відмічався у 16,4%, 25,5%, 32,7% і 25,4% пацієнтів I групи. Водночас у дітей II групи ці показники спостерігалися відповідно у 18,2% ($p > 0,05$), 15,9% ($p > 0,05$), 34,0% ($p > 0,05$) та 31,9% дітей ($p > 0,05$).

З урахуванням того, що в наведеному дослідженні хворі діти надходили до стаціонарного відділення з приводу загострення бронхіальної астми, нами оцінено тяжкість перебігу загострення із застосуванням бальної таблиці за Л.О. Безруковим та співавт. [3] залежно від вмісту в мокротинні даного маркера РБ. На рисунку 1 наведено бальну оцінку тяжкості загострення астми в групах порівняння упродовж тижня стаціонарного лікування.

За наведеними даними, у 1-й день стаціонарного лікування оцінка тяжкості нападу була статистично вірогідно вищою в дітей II клінічної групи, причому впродовж 5 днів швидкодопоміжного лікування зберігалася стала тенденція до виразнішої тяжкості перебігу загострення у хворих із відносно вищим умістом ММР-9 у надосадовій рідині мокротиння. Це збігається з даними літератури щодо асоціації вмісту ММР-9 у мокротинні із тяжкістю бронхіальної астми в дорослих пацієнтів та з максимально високими концентраціями цього маркера РБ у хворих на фатальну астму [25]. Отже, можна припустити, що концентрація ММР-9 у мокротинні асоціює з виразнішою тяжкістю

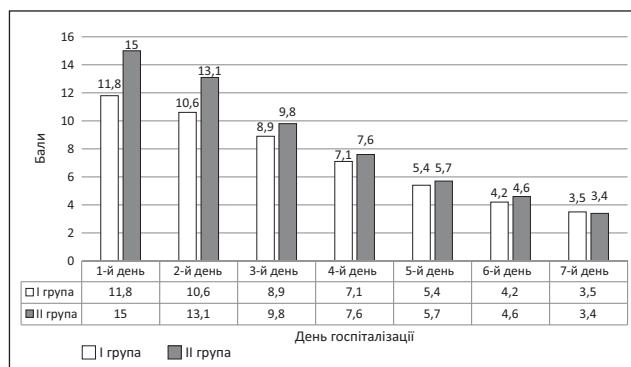


Рис. 1. Динамічна оцінка тяжкості загострення бронхіальної астми в пацієнтів груп порівняння впродовж першого тижня госпіталізації (у балах)

загострення бронхіальної астми. Зокрема, показано, що в дітей II групи вдвічі підвищувався ризик оцінки тяжкості понад 17 балів на момент госпіталізації до стаціонару: АР — 17,0%, ВР — 1,4 (95% ДІ: 0,8–2,9), ВШ — 2,0 (95% ДІ: 1,0–4,7). Отже, незважаючи на відсутність міжгрупових розбіжностей за бальною оцінкою клінічної виразності загострення астми, все ж на тлі підвищеного вмісту ММР-9 у мокротинні спостерігається його відносно тяжкий перебіг.

Беручи до уваги дані літератури щодо асоціації між маркером РБ — ММР-9 і маркером хронічного запалення бронхів — вмістом FeNO у хворих дітей [15], проведено порівняльний аналіз особливостей концентрації метаболітів NO у сироватці крові та FeNO хворих залежно від рівня ММР-9 у мокротинні. Отримані дані щодо клінічно важкого перебігу загострення у хворих II клінічної групи частково підтверджувалися особливостями вмісту метаболітів монооксиду нітрогену у біосередовищах дітей клінічних груп порівняння (табл. 3).

За наведеними даними, встановлено лише тенденцію до накопичення метаболітів NO у біологічних рідинах хворих із відносно підвищеною концентрацією ММР-9 у мокротинні, проте статистично достовірних відмінностей не виявлено. Водночас показано, що частка дітей, у яких вміст NO в крові становив $>22,0$ мкмоль/л, серед пацієнтів I групи сягала 18,8% випадків, а у II групі — 37,5% спостережень ($p < 0,05$); у II клінічній групі FeNO >50 мкмоль/л відмічався у 57,2% випадків, а у I клінічній групі — у 30,0% спостережень ($p < 0,05$). Такі особливості розподілу маргінальних показників вмі-

Таблиця 3

Показники вмісту монооксиду нітрогену в біосередовищах клінічних груп порівняння

Клінічна група	Вміст NO у сироватці крові, мкмоль/л	FeNO, мкмоль/л
I група	18,5±0,9	43,8±3,1
II група	22,0±2,6	49,5±9,1
p	>0,05	>0,05

Клініко-епідеміологічний ризик виразнішого запального процесу на тлі ремоделінгу бронхів у пацієнтів II клінічної групи порівняно з хворими I клінічної групи

Таблиця 4

Показник	Показник ризику		
	АР, %	ВР (95% ДІ)	ВШ (95% ДІ)
NO в крові >22,0 мкмоль/л	23,1	1,5 (1,0–2,5)	2,6 (1,4–4,9)
FeNO >50 мкмоль/л	27,6	1,7 (1,2–2,4)	3,1 (1,7–5,6)

Цитологічний склад мокротиння в пацієнтів груп порівняння

Таблиця 5

Група	Цитологічний склад мокротиння, %				
	еозинофіли	нейтрофіли	макрофаги	лімфоцити	епітелій
I група	2,4	64,1	18,5	4,8	10,2
II група	13,0	39,2	18,8	5,2	23,8
p _φ	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05

сту NO, імовірно, відображували певну асоціацію процесів алергічного запалення дихальних шляхів та РБ. Розглядаючи накопичення метаболітів монооксиду нітрогену в біосередовищах хворих як ознаку активного запального процесу [23], нами показано його асоціацію з процесом РБ, маркером якого виступає концентрація ММР-9 у мокротинні, що узгоджується з результатами інших досліджень, проведених у дорослих хворих [2]. Отже, у пацієнтів II клінічної групи визначено показники клініко-епідеміологічного ризику виразнішого запального процесу в дихальних шляхах порівняно з хворими I клінічної групи (табл. 4).

Отже, у хворих із відносно підвищеною концентрацією в мокротинні ММР-9 утримі вищими є шанси виразнішого запального процесу з накопиченням продуктів NO в сироватці та легеневого експіраті. При цьому накопичення в мокротинні ММР-9 $\geq 5,4$ нг/мл володіє достатньою специфічністю щодо наявності виразні-

шого запального процесу дихальних шляхів (на підставі вмісту NO в крові >22,0 мкмоль/л): чутливість тесту — 37,5%, специфічність — 81,2%, посттестова ймовірність (+) — 66,61%, посттестова ймовірність (-) — 43,49%. Для запалення, яке відображає FeNO >50 мкмоль/л, наведена вище концентрація ММР-9 ($\geq 5,4$ нг/мл) у мокротинні характеризувалася посттестовою ймовірністю (+) 65,60% і посттестовою ймовірністю (-) 37,94%.

Враховуючи провідну роль еозинофілів як основних ефекторних клітин алергічного запалення при бронхіальній астмі [9], проведено порівняльну оцінку цитологічного складу мокротиння у хворих залежно від вмісту ММР-9 у мокротинні (табл. 5).

Таким чином, у дітей, хворих на бронхіальну астму із високим вмістом маркера ремоделінгу ММР-9 ($\geq 5,4$ нг/мл), у просвіті дихальних шляхів мав місце виразніший еозинофіл-опосередкований запальний процес, що узгоджується з даними літератури [26]. Частка дітей із перевищенням 3% еозинофілів у мокротинні серед представників I групи становила 33,3%, а у хворих II групи — 50,0%. Показники ризику наявності понад 3% еозинофілів у мокротинні пацієнтів II групи відносно представників I групи: АР — 17,0%, ВР — 1,4 (95% ДІ: 1,0–1,9), ВШ — 2,0 (95% ДІ: 1,1–3,5). Водночас за абсолютним і відносним вмістом ацидофільних гранулоцитів у периферичній крові статистично значущих відмінностей в групах порівняння не встановлено. Так, у представників I групи відносний вміст еозинофілів крові дорівнював $6,8 \pm 0,7\%$, абсолютне еозинофільне число — $439,6 \pm 49,9$ клі-

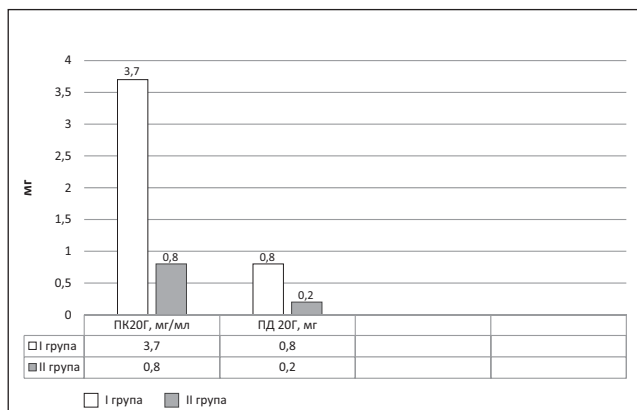


Рис. 2. Показники чутливості бронхів до гістаміну в дітей клінічних груп порівняння

Таблиця 6

Клініко-епідеміологічний ризик гіперреактивності бронхів на тлі ремоделінгу бронхів у пацієнтів II клінічної групи порівняно з хворими I клінічної групи

Показник	Показник ризику		
	АР, %	ВР (95% ДІ)	СШ (95% ДІ)
ПК ₂₀ Г (ОФВ ₁) <3,7 мг/мл	64,4	8,1 (6,1–10,6)	27,7 (11,4–67,4)
ПД ₂₀ Г (ОФВ ₁) <0,8 мг	72,8	10,2 (7,0–14,8)	48,8 (19,5–121,8)

тин/мм³, водночас у пацієнтів II клінічної групи — $7,1 \pm 0,7\%$ ($p > 0,05$) і $443,3 \pm 57,3$ клітин/мм³ ($p > 0,05$), відповідно.

Важливо, що одночасно в цих хворих спостерігалось накопичення в сироватці крові та легеневому експіраті метаболітів монооксиду нітрогену, що відображає асоціацію еозинофільного запалення із РБ. Це підтверджує провідну роль ацидофільних гранулоцитів у персистуванні алергічного запалення, яке, своєю чергою, сприяє формуванню гіперсприйнятливості бронхів до впливу зовнішніх чинників, зокрема, алергенів.

Разом із тим існують контраверсійні погляди і дослідження [17], які констатують, що визначені популяції запальних клітин у мокротинні є нестабільними, а індуковане виділення мокротиння недостатньо точне, щоб застосовувати його в рутинному моніторингу дитячої астми. Окрім того, існує лише слабка кореляція між біомаркерами тяжкості астми: спірометричними даними, гіперреактивністю дихальних шляхів, FeNO, складом індукованого мокротиння. З огляду на ключову роль гіперреактивності бронхів у формуванні астми, у дітей в стані клінічного благополуччя проведено інгаляційну бронхопровокаційну пробу із серійним розведенням гістаміну (РС₂₀H) для визначення взаємозв'язків із РБ в обстежених дітей.

На рисунку 2 наведено результати бронхопровокаційних проб з гістаміном у вигляді провокаційної дози (ПД₂₀Г) та провокаційної концентрації (ПК₂₀Г) гістаміну, які призводять до зниження ОФВ₁ на 20%.

За наведеними даними, існує статистично вірогідно вища гіперреактивність бронхів у відповідь на провокацію серійно розведеним гістаміном у дітей із відносно високим вмістом у мокротинні маркера РБ (ММР-9 $\geq 5,4$ нг/мл).

У раніше опублікованих дослідженнях [24] підкреслено інформативність концентрації в мокротинні ММР-9 у виявленні структурних порушень респіраторного тракту внаслідок РБ, тому нами встановлено показники клініко-епі-

деміологічного ризику виразнішої гіперсприйнятливості бронхів до бронхопровокаційних чинників у пробі з гістаміном у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від концентрації цього маркера в надосадовій рідині мокротиння (табл. 6).

Отже, у дітей із відносно підвищеним вмістом ММР-9 у мокротинні в десятки разів вищим є ризик значної гіперреактивності бронхів до бронхопровокаційних чинників, зокрема, у пробі з гістаміном.

Так, в експериментальній роботі у 2023 р. [1] показано сумісну відповідь сенсibilізованих тварин на фармакологічне втручання у вигляді зниження гіперреактивності дихальних шляхів з одночасним зниженням їхньої інфільтрації еозинофілами і лімфоцитами та зниженням рівня прозапальних сполук у їхньому просвіті. Це, на наш погляд, підкреслює взаємозв'язок вивчених нами ключових патогенетичних ланок у розвитку і персистуванні бронхіальної астми в дітей.

Висновки

Попри відсутність статистичних відмінностей за тяжкістю персистування бронхіальної астми, у дітей з підвищеним вмістом ММР-9 у мокротинні удвічі вищий ризик клінічно тяжкого перебігу загострення захворювання зі збереженням такої тенденції впродовж 5 днів стаціонарного лікування.

У постнападному періоді у хворих із підвищеним вмістом у мокротинні ММР-9 концентрація FeNO $> 22,0$ мкмоль/л відмічається удвічі частіше, ніж у I клінічній групі ($p < 0,05$), рівень FeNO > 50 мкмоль/л визначається у 57,2% і 30,0% спостережень, відповідно ($p < 0,05$). А це відображає асоціацію процесів алергічного запалення дихальних шляхів та їхнього ремоделінгу, а також підтверджується статистично значущими показниками клініко-епідеміологічного ризику та діагностичної цінності.

Особливостями запального процесу в дітей, за даними цитологічної оцінки мокротиння, є еозинофільний запальний патерн у хворих із дещо

вищою концентрацією ММР-9 у мокротинні, а за нижчої концентрації даного маркера ремоделінгу в мокротинні запальний процес бронхів опосередковується переважно нейтрофілами.

Результати бронхопровокаційної проби з гістаміном свідчать про статистично вірогідно нижчі рівні провокаційної дози та провокаційної концентрації гістаміну, що відповідає значній гіперсприйнятливості брон-

хів, шанси якої зростають на тлі накопичення ММР-9 у мокротинні: у 27,7 раза для порогової концентрації гістаміну, яка викликала зменшення ОФВ₁ на 20% від вихідного (ПК₂₀Г) (ОФВ₁<3,7 мг/мл) та у 48,8 раза для порогової дози гістаміну (ПД₂₀Г) (ОФВ₁<0,8 мг).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Allam VS, Waern I, Taha S, Akula S, Wernersson S, Pejler G. (2023). Nafamostat has anti-asthmatic effects associated with suppressed pro-inflammatory gene expression, eosinophil infiltration and airway hyperreactivity. *Front Immunol*. 14: 1136780. doi: 10.3389/fimmu.2023.1136780.
- Barbaro MP, Spanevello A, Palladino GP, Salerno FG, Lacedonia D, Carpagnano GE. (2014). Exhaled matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in different biological phenotypes of asthma. *Eur J Intern Med*. 25 (1): 92–96. doi: 10.1016/j.ejim.2013.08.705.
- Bezrukov LA, Nechitajlo YuN, Cherevko SA. i dr. (1989). Diagnostika i lechenie ostryh pnevmonij i ORVI, oslozhnennyh BOS u detej rannego vozrasta. Chernovcy: 23. [Безруков ЛА, Нечитайло ЮН, Черевко СА и др. (1989). Диагностика и лечение острых пневмоний и ОРВИ, осложненных БОС у детей раннего возраста. Черновцы: 23].
- Bougault V, Turmel J, Boulet LP. (2022). Serum and sputum MMP-9/TIMP-1 in winter sports athletes and swimmers: relationships with airway function. *Biomarkers*. 27 (2): 127–137. doi: 10.1080/1354750X.2021.2020902.
- Bourdin A, Kleis S, Chakra M, Vachier I, Paganin F, Godard P, Chanez P. (2012). Limited short-term steroid responsiveness is associated with thickening of bronchial basement membrane in severe asthma. *Chest*. 141 (6): 1504–1511. doi: 10.1378/chest.11-0232.
- Bullone M, Lavoie JP. (2020). The equine asthma model of airway remodeling: from a veterinary to a human perspective. *Cell Tissue Res*. 380 (2): 223–236. doi: 10.1007/s00441-019-03117-4.
- Camoretti-Mercado B, Lockey RF. (2021). Airway smooth muscle pathophysiology in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 147 (6): 1983–1995. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.035.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, McKay RT, Wanger JS, Anderson SD, Cockcroft DW, Fish JE, Sterk PJ. (2000). Guidelines for methacholine and exercise challenge testing 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 161: 09–329.
- Gibson PG, Henry RL, Thomas P. (2000). Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J*. 16: 1008–1015.
- Hong Z, Lin YM, Qin X, Peng JL. (2012). Serum MMP-9 is elevated in children with asthma. *Mol Med Rep*. 5 (2): 462–464. doi: 10.3892/mmr.2011.656.
- Huo R, Tian X, Chang Q, Liu D, Wang C, Bai J et al. (2021). Targeted inhibition of β -catenin alleviates airway inflammation and remodeling in asthma via modulating the profibrotic and anti-inflammatory actions of transforming growth factor- β_1 . *Ther Adv Respir Dis*. 15: 175–198. doi: 10.1177/1753466620981858.
- Janulaityte I, Januskevicius A, Kalinauskaite-Zukauske V, Palacionyte J, Malakauskas K. (2021). Asthmatic Eosinophils Promote Contractility and Migration of Airway Smooth Muscle Cells and Pulmonary Fibroblasts In Vitro. *Cells*. 10 (6): 1389. doi: 10.3390/cells10061389.
- Jeffery PK, Laitinen A, Venge P. (2000). Biopsy markers of airway inflammation and remodelling. *Respir Med*. 94; Suppl F: 9–15. doi: 10.1016/S0954-6111(00)90127-6.
- Juniper EF, Cockcroft DW, Hargreave FE. (1994). Histamine and Methacholine inhalation tests Lund, Sweden: 51.
- Karakoc GB, Yukselen A, Yilmaz M, Altintas DU, Kendirli SG. (2012). Exhaled breath condensate MMP-9 level and its relationship with asthma severity and interleukin-4/10 levels in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 108 (5): 300–304. doi: 10.1016/j.anai.2012.02.019.
- Koloskova OK, Biluk HA, Marusyk UI, Tarnavska SI. (2022). Clinical features of bronchial asthma persistence in children with alternative content of respiratory tract remodeling markers. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 8 (128): 25–31. [Колоскова ОК, Білик ГА, Тарнавська СІ, Марусик УІ. (2022). Клінічні особливості персистування бронхіальної астми в дітей за альтернативного вмісту маркерів ремоделінгу в дихальних шляхах. Сучасна педіатрія. Україна. 8 (128): 25–31]. doi: 10.15574/SP.2022.128.25.
- Leung TF, Ko FW, Wong GW. (2013). Recent advances in asthma biomarker research. *Ther Adv Respir Dis*. 7 (5): 297–308. doi: 10.1177/1753465813496863.
- Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, Jeffery PK. (2003). Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 167 (1): 78–82. doi: 10.1164/rccm.200205-414OC.
- Rossi RC, Anonni R, Ferreira DS, da Silva LF, Mauad T. (2019). Structural alterations and markers of endothelial activation in pulmonary and bronchial arteries in fatal asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 28: 15–50. doi: 10.1186/s13223-019-0363-0.
- Saglani S, Lloyd CM. (2015). Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma. *European Respiratory*

- Journal. 46 (6): 1796–1804. doi: 10.1183/13993003.01196-2014.
21. Saravia-Romanholo BM, Barnabe V, Carvalho A. (2003). Comparison of three methods for differential cell count in induced sputum. *Chest*. 124: 1060–1066.
 22. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW. (1993). Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests. European Community for Steel and Coal. Official position of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 6 (16): 53–83.
 23. Tenero L, Zaffanello M, Piazza M, Piacentini G. (2018). Measuring Airway Inflammation in Asthmatic Children. *Front Pediatr.* 6 (6): 196–204. doi: 10.3389/fped.2018.00196.
 24. Vignola AM, Paganin F, Capieu L, Scichilone N, Bellia M, Maakek L et al. (2004). Airway remodelling assessed by sputum and high-resolution computed tomography in asthma and COPD. *Eur Respir J.* 24 (6): 910–917. doi: 10.1183/09031936.04.00032603.
 25. Wu SM, Li CE, Cai RP, Zhang Q, Xu YJ. (2012). Airway remodeling assessed by high-resolution computed tomography in patients with asthma: relationship to biological markers in induced sputum. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 35 (12): 892–896.
 26. Xin XF, Zhao M, Li ZL, Song Y, Shi Y. (2007). Metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in induced sputum in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to airway inflammation and airflow limitation. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 30 (3): 192–196.
 27. Zhang J, Dong L. (2020). Status and prospects: personalized treatment and biomarker for airway remodeling in asthma. *J Thorac Dis.* 12 (10): 6090–6101. doi: 10.21037/jtd-20-1024.

Відомості про авторів:

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А. <https://orcid.org/0000-0002-8878-7041>.

Тарнавська Світлана Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А. <https://orcid.org/0000-0003-1046-8996>.

Буринюк-Глов'як Христина Петрівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А. <https://orcid.org/0000-0003-4253-0731>.

Шахова Ольга Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А. <https://orcid.org/0000-0002-6420-1536>.

Питлик-Яценко Марина Олександрівна — лікар-алерголог дитячий вищої категорії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А.

Стаття надійшла до редакції 29.05.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.

UDC 616.323-089-616.212-089

K.V. Liakh^{1,2}, A.L. Kosakovskiy¹, Ya.V. Shkorbotun^{1,2}

Assessment the Impact of the Torus Tubarius Correction by Power-Assisted Technique on the Equipressor Eustachian Tube Function

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

²State Institution of Science «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Administration Department, Kyiv, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 80-84. doi 10.15574/SP.2023.133.80

For citation: Liakh KV, Kosakovskiy AL, Shkorbotun YaV. (2023). Assessment the Impact of the Torus Tubarius Correction by Power-Assisted Technique on the Equipressor Eustachian Tube Function. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 80-84. doi 10.15574/SP.2023.133.80.

Purpose of the research is to evaluate the impact of the torus tubarius correction by microdebrider technique on the eustachian tube function in children without middle ear pathology.

Materials and methods. 115 children aged 3 to 12 years participated in the study. All children underwent endoscopic modified microdebridement adenotomy for the first time, which, in the case of tubal hypertrophy (we analyzed the frequency of this phenomenon), was combined with its correction by the microdebridement method. For the next stage of the research, we selected 19 children, who had preoperative intratympanic pressure monitoring results more than -100 daPa and who hadn't concomitant tonsil hypertrophy (19 children). Control measurement was done on days 1 and 8–10 after the intervention. Depending on the presence/absence of concomitant hypertrophy of the torus tubarius, patients were divided into the main (11 patients) and control (8 patients) groups. The analysis was carried out using the STATISTICA program.

Results. 36 patients were diagnosed with torus tubarius hypertrophy. When comparing intratympanic pressure on the 1st day after the intervention in patients of the main and control groups, a significant difference in values was found (-144.37 ± 41.09 / -95.00 ± 27.90 daPa). On day 8–10, the intratympanic pressure data in patients of both groups did not differ from each other (-39.15 ± 14.85 daPa in the main and -33.87 ± 19.57 daPa in the control groups) and preoperative values in both groups.

Conclusions. Hypertrophy of the torus tubarius is noted in 31.3% of patients with primary adenotomy. The microdebrider technique method of torus tubarius correction is safe in view of the equipressor function of the auditory tube.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of parents or their guardians was obtained for conducting research. No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, torus tubarius, adenoidectomy, upper respiratory tract, pharyngeal tonsil hypertrophy, adenoid vegetations, microdebrider, tympanometry, endoscopic rhinosurgery.

Оцінка впливу корекції трубного валика мікродібрідерним методом на екіпресорну функцію слухової труби

К.В. Лях^{1,2}, А.Л. Косаковський¹, Я.В. Шкорботун^{1,2}

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Метою — оцінити вплив корекції гіпертрофії трубного валика мікродібрідерним методом на екіпресорну функцію слухової труби.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 115 дітей віком від 3 до 12 років. Усім дітям уперше виконано ендоскопічну модифіковану мікродібрідерну аденомотомію, яка за наявності гіпертрофії трубного валика поєднувалася з його корекцією мікродібрідерним способом. Для наступного етапу дослідження відібрано 19 дітей, у яких передопераційний моніторинг внутрішньобарабанного тиску перевищував -100 даПа та хто не мав супутньої гіпертрофії мигдаликів (19 дітей). Контрольне вимірювання проведено на 1 та 8–10-ту добу після втручання. Залежно від наявності/відсутності супутньої гіпертрофії torus tubarius хворих поділено на основну (11 хворих) і контрольну (8 хворих) групи. Статистичну обробку даних виконано за допомогою програми «STATISTICA».

Результати. У 36 осіб виявлено гіпертрофію трубних валиків. За порівняння інтратимпанального тиску на 1-шу добу після втручання в пацієнтів основної та контрольної груп виявлено достовірну різницю значень ($-144,37 \pm 41,09$ / $-95,00 \pm 27,90$ даПа; $p < 0,05$). На 8–10-ту добу дані інтратимпанального тиску в пацієнтів обох груп не різнилися між собою ($-39,15 \pm 14,85$ даПа в основній та $-33,87 \pm 19,57$ даПа в контрольній групах) і доопераційними показниками в обох групах.

Висновки. Гіпертрофія трубних валиків відмічається у 31,3% пацієнтів за первинної аденомотомії. Мікродібрідерний спосіб корекції трубних валиків є безпечним з огляду на екіпресорну функцію слухової труби.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, трубний валик, аденомотомія, верхні дихальні шляхи, гіпертрофія глоткового мигдалика, аденоїдні вегетації, мікродібрідер, тимпанометрія, ендоскопічна ринохірургія.

Among the structures of the Walderyer's ring, which are located in the nasopharynx, the pharyngeal tonsil is the most frequent subject of study in pediatric otolaryngology. Other structures of the ring, namely the tubal tonsils, are often disregarded by doctors due to their localization [6]. The anatomical description of the pharyngeal tonsil was recorded much earlier by Schneider (1661) (Ruben, 2017), in comparison with the description of the accumulation of lymphoid tissue around the pharyngeal ostium of the eustachian tube (tubal tonsil) – Rüdinger (1872) and Gerlach (1875), and the accumulation of lymphoid tissue in the pharyngeal recess were described by Eggstone and Wolff only in 1947 [3]. Back in 1954, U. Aschan distinguished between them, noting that the lymphoid tissue of the pharyngeal recess can never extend to the ostium of the eustachian tube [3]. However, today the authors stick to different points of view on the relationship between these lymphoid formations, describing them both as one tonsil with the spread of the tubal tonsil to the torus tubarius [1,10,15,21] and as separate formations [23].

The tubal tonsil and the lymphoid tissue of the torus tubarius (LTTT) in recent decades is increasingly becoming the focus of studies and the point of influence in middle ear pathology [7,9,24]. The widespread introduction of new safe methods of surgical intervention, such as shaver, radiowave, electrothermadhesion, coblation, laser technologies [14,16,17,21,23] performed under endoscopic control will allow effective and safe correction of LTTT and tubal tonsil.

Changes in torus tubarius and LTTT can also lead to the development of symptoms unrelated to middle ear diseases, such as snoring and apnea [12,23], mimicking the symptoms of adenoid vegetations when adenoidectomy is ineffective [12]. In addition, LTTT can be the location of biofilms that spread from the pharyngeal tonsil and act as a reservoir of infection in the pathogenesis of recurrent inflammatory diseases of the upper respiratory tract in children [13].

The literature presents a significant number of studies that prove the precision, accuracy and tissue preservation of the microdebrider adenoidectomy [11,18], which has transient [5] and less pronounced effect on the Eustachian tube function compared to the traditional method [4]. However, since the correction was most often performed in patients with middle ear pathology (including the Eustachian tube), no data on the di-

rect effect of the method on a normally functioning Eustachian tube was found.

The **purpose** of the study – to assess the impact of the torus tubarius correction by microdebrider technique on the equipressor Eustachian tube function in children without middle ear pathology.

Materials and methods of the research

The study involved 115 children (74 boys and 41 girls) aged 3–12 years, who were treated for adenoid vegetations at children's hospital of the State Scientific Institution 'Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine' of the State Administration. The study was conducted as part of the research work of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine and the research work of the Department of Minimally Invasive Surgery of the State Scientific Institution 'Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine' of the State Administration. The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. Ethical approval No.15 of 21.12.2020 from the Ethics Commission of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine was obtained to carry out the research. Informed consent for the research was obtained from the parents.

All patients underwent endoscopic power-assisted adenoidectomy. The method involved removing the main mass of the pharyngeal tonsil in the lower and middle part with a Beckmann's adenotome (biopsy sample collection) followed by accurate removal of lymphoid tissue in the perichordal and peritubal regions using a microdebrider. During the intervention, the condition of the torus tubarius was assessed. Its size and shape (uniform thickness, local thickening, presence of additional particles) and the prolapse of lymphoid tissue into the choanae were taken into account.

In case of the torus tubarius hypertrophy (TTH) after adenoidectomy, its correction was performed with tangential movements to the surface of the torus tubarius to obtain a uniform thickness of the tissue above the cartilage, without reaching the level of the perichondrium. Correction was performed on the front part of the medial surface of the torus tubarius without resection in the depth of the Rosenmüller fossa to avoid further contact of the wound surfaces (torus tubarius and peritubal region of the pharyngeal tonsil). A 60° microdebrider tip with the working window rotated towards the intervention was used for this purpose.

Table 1

Distribution of patients into groups by age and gender

Characteristics	Main group, (n=11), M±m	Control group, (n=8), M±m	P
Mean age, years	5.63±2.69	6.37±3.62	>0.05 ¹
Gender, male/female	5/6	4/4	>0.05 ²

Notes: 1 — according to the Mann—Whitney test; 2 — according to the Fisher's test.

After primary hemostasis, point coagulation of bleeding sites was performed over the entire surface of the nasopharynx.

For the second phase of the study, patients were selected according to the criteria outlined below.

Inclusion criteria was the presence of indications for adenoidectomy: nasal breathing disorder, snoring, apnea, chronic nasopharyngitis, as well as combination of hypertrophy of the pharyngeal tonsil with accompanying pathology, such as recurrent acute and chronic rhinosinusitis in the anamnesis. **Exclusion criteria** were the presence of concomitant pathology of the maxillofacial area, injuries or operative interventions of the maxillofacial area in past medical history, the presence of concomitant secretory otitis media, vasomotor rhinitis, recurrent acute otitis media and previous interventions on the pharyngeal lymphoid ring in the anamnesis, presence of eustachian tube

dysfunction (pressure in the tympanic cavity 100 daPa and less [20]), including unilateral, hypertrophy of the palatine tonsils and refusal to undergo a control tympanometry.

As a result, 19 children took part in the second phase of the study. These patients were assigned to the main group — 11 children (with TTH), and 8 remaining children — to the control group (Table 1). The distribution of patients into groups by age and gender did not differ in the presented groups.

Impedancemetry (tympanometry) was used to assess the invasiveness of the performed intervention in relation to the tissues of the peritubal regions of the nasopharynx and the torus tubarius. It is well known that the results obtained with the help of this research method correlate with the severity of nasopharyngeal edema [20], therefore it is used by various authors in similar studies [4,5,20]. All patients were examined before the surgery, the first day (8–10 hours after the intervention) and the eighth to the tenth day after the intervention.

Depending on the type of data obtained, statistical processing was carried out by determining the main statistical indicators, non-parametric methods for independent (Mann—Whitney test) and dependent (Wilcoxon test) groups, as well as qualitative indicators (Fisher's exact test) using the STATISTICA program.

Results of the research and discussion

As a result of the intraoperative assessment of the torus tubarius, its hypertrophy was detected in 36 patients. The changes revealed were as follows: uniform thickening — 8 (22.2%) patients; a separate additional fold — 11 (30.5%) patients; an additional particle in the upper part of the torus tubarius, protruding into the choana — 20 (55.5%) patients. In 3 (8.3%) children, a combination of 2 types of increase was noted. In all cases, the changes were bilateral, but in 2 patients they were asymmetric (Fig. 1, 2).

In the literature, different types of TTH are described, from a slight increase to the state of «kissing tonsils», almost completely obstructing the lumen of the nasopharynx [12,22]. In a small

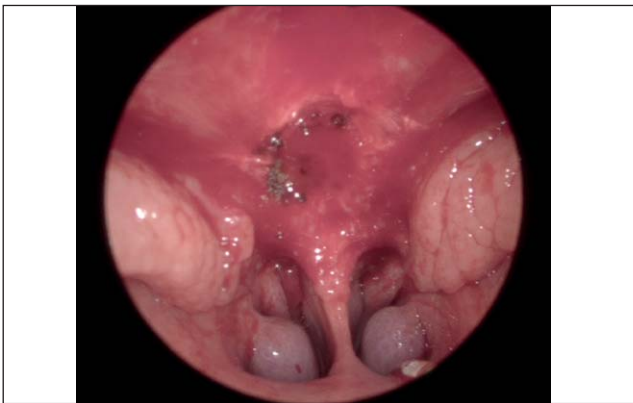


Fig. 1. Hypertrophy of the torus tubarius in the form of uniform thickening. Intraoperative view of the nasopharynx after removal of the pharyngeal tonsil

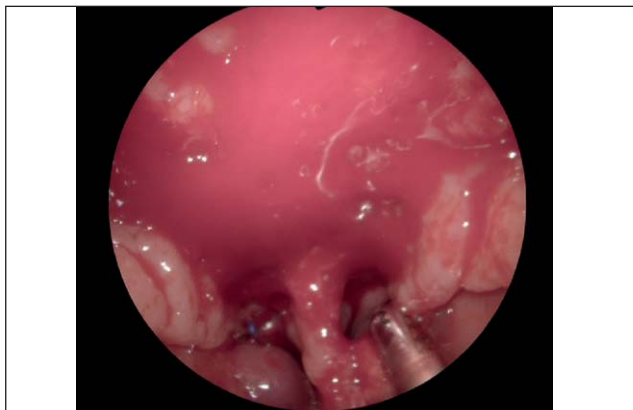


Fig. 2. Hypertrophy of the torus tubarius on both sides in the form of an additional lobe. Intraoperative view of the nasopharynx after removal of the pharyngeal tonsil

Table 2

Results of tympanometry in patients of the main and control groups

Groups	Intratympanic pressure (daPa)			Statistical significance (according to the Wilcoxon test)
	Before surgery M±m	On day 1 M±m	On day 8–10 M±m	
Main group (11 patients) n=22 ears	-43.57±27.13	-144.37±41.09	-39.15±14.85	P ₁₋₂ <0.05; P ₂₋₃ <0.05; P ₁₋₃ >0.05
Control group (8 patients) n=16 ears	-33.92±24.82	-95.00±27.90	-33.87±19.57	P ₁₋₂ <0.05; P ₂₋₃ <0.05; P ₁₋₃ >0.05
Difference between groups (Mann–Whitney criterion)	p>0.05	p<0.05	p>0.05	

Notes: Subscripts: 1 — Intratympanic pressure (daPa) before surgery; 2 — Intratympanic pressure (daPa) on day 1; 3 — Intratympanic pressure (daPa) on day 8–10.

number of scientific publications on the issue of TTH without middle ear pathology mostly describe cases of insufficient clinical effectiveness of primary adenoidectomy, when the correction of torus tubarius was carried out during a revision intervention [12,23]. Some authors consider LTTT hypertrophy to be a compensatory reaction to the removal of the pharyngeal tonsil, emphasizing that this situation was most common in children after adenoidectomy performed at an early age (at the age of 3 years and younger) [10,12]. However, the authors do not indicate the anamnestic data why these patients needed early adenoidectomy before the statistical age peak (3–7 years) [2].

The above-described changes in the torus tubarius were found in patients during the initial intervention, which indicates a possibly different genesis, and the symmetry of the changes suggests a systemic cause.

The data obtained during tympanometry of patients of the main and control groups are presented in Table 2.

According to the data presented in Table 2, intratympanic pressure in patients before the intervention was not significantly different, and was -43.57±27.13 daPa in children of the main group and -33.92±24.82 daPa in those of the control group.

A statistically significant decrease in intratympanic pressure was observed 6–8 hours after adenoidectomy in patients of both groups compared to the preoperative period, while the changes were more pronounced in patients of the main group (-144.37±41.09 daPa) in relation to those of the control group (-95.00±27.90 daPa) (p<0.05). The data obtained during the second measurement in the postoperative period (8–10 days after adenoidectomy) were as follows: -39.15±14.85 daPa in the main group and -33.87±19.57 daPa in the control group. It should be noted that the

indicators obtained during the second examination after the surgery were significantly different from those in the early postoperative period (p<0.05), they reached the preoperative level (p>0.05) in both groups and corresponded to normal limits. Among the patients of both groups, there were no cases of complaints of ear congestion or hearing loss in the pre- and postoperative period.

Changes in intratympanic pressure on the first day after adenoidectomy were also detected by other researchers, including cases after power-assisted adenoidectomy [4,5,8,20], which were explained by postoperative swelling of the nasopharyngeal tissues and possible blocking of the ostium of the eustachian tube by blood clots [20]. In all these studies, the authors noted the normalization of intratympanic pressure on the seventh day after the intervention [4,5,20], which corresponds to the data obtained in patients of both studied groups, regardless of the fact that in the main group, torus tubarius correction was additionally performed.

Since the proposed method of the torus tubarius correction has no negative effect on the eustachian tube function, it can be recommended for use in clinical practice if reduction of the torus tubarius tissue is necessary.

Study limitations and prospect of further research. The obtained data on the spread of LTTT hypertrophy are described only in patients with concomitant clinically significant hypertrophy of the pharyngeal tonsil and without middle ear pathology, so they cannot be considered an indicator of the spread of this phenomenon in this age group.

A small sample did not allow for a detailed analysis of the prevalence of LTTT hypertrophy and the result of its correction in various concomitant pathologies of the middle ear and sinuses, as well as probable systemic causes (presence of allergies, viral load, etc.) and requires further study.

Conclusions

During the primary adenoidectomy, 31.3% of patients have TTH.

Torus tubarius correction during endoscopic power-assisted adenoidectomy leads to a more pronounced decrease in intratympanic pressure (by 55.0 daPa, $p < 0.05$) in the early postoperative

period (the first day), which is transient, and when examined on the eighth-tenth day, the difference in pressure in relation to the initial level and between groups is not detected.

Microdebrider technique for the correction of TTH is effective and safe and can be recommended for implementation in health care practice.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/LITERATURE

- Acar G. (2021). Surgical anatomy of the Tonsils. In Oral and Maxillofacial Surgery. London: 30
- Alimova NP. (2021). Comparative characteristics of the anthropometric parameters of the head and maxillofacial region in children with Adenoids. New Day in Medicine. 1 (33): 203–208.
- Aschan G. (1954). The Eustachian Tube: Histological Findings under Normal Conditions and in Otitis Media. Acta Oto-Laryngologica. 44 (4): 295–311.
- Atilla MH, Kaytez SK, Kesici GG, Bastimur S, Tuncer S. (2020). Comparison between curettage adenoidectomy and endoscopic-assisted microdebrider adenoidectomy in terms of Eustachian tube dysfunction. Braz J Otorhinolaryngol. 86 (1): 38–43. Epub 2018 Sep 25. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.08.004. PMID: 30322828; PMCID: PMC9422505.
- Awad Ali AH, Youssif MA. (2017). The Immediate Effect of Power Assisted Endoscopic Adeno with Microdebrider on Eustachian Tube Function in Children. Otolaryngology online journal. 7 (3): 162.
- Botev I, Karchev T, Botev B, Tsenova V. (2011). Tubal tonsil – review. MB – otolaryngology. 2: 11–14. [Ботев І, Карчев Т, Ботев Б, Ценова В. (2011). Тубарна тонзила – обзор. МБ оториноларингология. 2: 11–14].
- Dange PS, Bhat VK, Yadav M. (2022). Adenoid Morphology and Other Prognostic Factors for Otitis Media with Effusion in School Children. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 74 (3): 3649–3653. Epub 2021 Jan 7. doi: 10.1007/s12070-020-02332-8. PMID: 36742487; PMCID: PMC9895436.
- Gülşen S, Çikrikçi S. (2020). Comparison of Endoscope-Assisted Coblation Adenoidectomy to Conventional Curettage Adenoidectomy in Terms of Postoperative Eustachian Tube Function. J Craniofac Surg. 31 (4): 919–923. doi: 10.1097/SCS.0000000000000639. PMID: 31764564.
- Gusakov A, Zheltov A, Kokorkin D. (2016). Comparative effectiveness of the methods adenoidectomy in children with exudative otitis media. Sovremennaya pediatriya. 2 (74): 151–154. [Гусаков АД, Желтов АЯ, Кокоркин ДН. (2016). Сравнительная эффективность методов хирургического лечения аденоидных вегетаций у детей с экссудативными средними отитами. Современная педиатрия. 2 (74): 151–154].
- Hong SC, Min HJ, Kim KS. (2017). Refractory sleep apnea caused by tubal tonsillar hypertrophy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 95: 84–86. Epub 2017 Feb 11. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.02.010. PMID: 28576540.
- Juneja R, Meher R, Raj A, Rathore P, Wadhwa V, Arora N. (2019). Endoscopic assisted powered adenoidectomy versus conventional adenoidectomy – a randomised controlled trial. J Laryngol Otol. 133: 289–293. https://doi.org/10.1017/S0022215119000550.
- Kim JW, Rhee CS, Jung HJ. (2020). Partial resection of hypertrophic torus tubarius for recurrent snoring: Case series. Medicine (Baltimore). 99 (10): e19329. doi: 10.1097/MD.00000000000019329. PMID: 32150069; PMCID: PMC7478779.
- Kosakovskiy AL, Gavrilenko YV. (2014). Modern approach to the treatment of acute and chronic adenoiditis in children. Ukrayins'ky medychyny chasopys. 2 (100): 71–76. [Косаковский АЛ, Гавриленко ЮВ. (2014). Современный подход до лікування гострого та хронічного аденоїдиту в дітей. Український медичний часопис. 2 (100): 71–76].
- Kosakivska IA. (2017). Application of electrothermo-adhesion in surgical intervention for the diseases of lymphatic pharyngeal ring in children. Klinicheskaia Khirurgiia. 2: 31–33. [Косаківська ІА. (2017). Використання електротермадгезії при хірургічних втручаннях з приводу захворювань лімфатичного кільця глотки у дітей. Клінічна хірургія. 2: 31–33].
- Mansour S, Magnan J, Ahmad HH, Nicolas K, Louryan S. (2019). The Eustachian Tube. In: Comprehensive and Clinical Anatomy of the Middle Ear. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-15363-2_7.
- McCoul ED, Lucente FE, Anand VK. (2011). Evolution of Eustachian tube surgery. Laryngoscope. 121 (3): 661–666. Epub 2011 Feb 8. doi: 10.1002/lary.21453. PMID: 21305559.
- Metson R, Pletcher SD, Poe DS. (2007). Microdebrider eustachian tuboplasty: A preliminary report. Otolaryngol Head Neck Surg. 136 (3): 422–427. doi: 10.1016/j.otohns.2006.10.031. PMID: 17321871.
- Rajan N, Saxena SK, Parida PK, Alexander A, Ganesan S. (2020). Comparison of middle ear function and hearing thresholds in children with adenoid hypertrophy after microdebrider and conventional adenoidectomy: a randomised controlled trial. Eur Arch Otorhinolaryngol. 277 (11): 3195–3203. Epub 2020 Jul 14. doi: 10.1007/s00405-020-06197-z. PMID: 32666291.
- Ruben RJ. (2017). The adenoid: Its history and a cautionary tale. Laryngoscope. 127; 2: 13–28. doi: 10.1002/lary.26634. PMID: 28543437.
- Unlu I, Unlu EN, Kesici GG, Guclu E, Yaman H, Ilhan E et al. (2015). Evaluation of middle ear pressure in the early period after adenoidectomy in children with adenoid hypertrophy without otitis media with effusion. Am J Otolaryngol. 36 (3): 377–381. Epub 2015 Jan 13. doi: 10.1016/j.amjoto.2015.01.005. PMID: 25766622.
- Varadharajan R, Thingujam S. (2020). Prevalence of Gerlach tonsil: a mucosa associated lymphoid tissue aggregation in the nasopharynx. International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery. 7; 1. doi: 10.18203/issn.2454-5929.ijohns20205399.
- Yanagisawa E, Joe JK. (1999). Endoscopic view of the torus tubarius. ENT-Ear, Nose & Throat Journal. 6: 404–406.
- Yang SZ, Zhou CY, Wang ZL et al. (2022). Preliminary experience of surgical treatment for torus tubarius hypertrophy in children. Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. 57 (4): 505–509. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20210412-00196. PMID: 35527449.
- Zheltov AY. (2019). Diagnosis and treatment of the diseases of nasopharyngeal lymphoid tissue in children with exudative otitis media. Qualification scientific work on the rights of the manuscript. Zaporizhzhia: 175. [Желтов АЯ. (2019). Діагностика та лікування захворювань лімфоїдної тканини носоглотки у дітей з екссудативним середнім отитом. Дисертація на здоб. канд. мед наук. Запоріжжя: 175].

Відомості про авторів:

Косаковский Анатолий Лук'янович — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої оториноларингології аудіології та фоніатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. +38 (044) 205-49-46. <https://orcid.org/0000-0001-7194-420X>.

Лях Катерина Володимирівна — аспірант каф. дитячої оториноларингології аудіології та фоніатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-4863-948X>.

Шкорботун Ярослав Володимирович — к.мед.н., доц. каф. оториноларингології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9;

тел. +38 (044) 205-49-46. Зав. отоларингологічного відділення ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС.

Адреса: м. Київ, вул. Верхня, 5; тел. +38 (044) 284-71-02. <https://orcid.org/0000-0002-3103-7194>.

Стаття надійшла до редакції 14.06.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.

УДК 616.9-053.2-097:615.371/.372]-084

А.М. Пугач^{1,2}, А.В. Бондаренко³

Обізнаність майбутніх батьків щодо вакцинації

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

²МЦ «Добродій», м. Київ, Україна

³Міжнародний європейський університет, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 85-89. doi 10.15574/SP.2023.133.85

For citation: Pugach AM, Bondarenko AV. (2023). Awareness of future parents about vaccination. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 85-89. doi 10.15574/SP.2023.133.85.

Мета — оцінити наміри студентів різних вищих навчальних закладів провакцинувати їхніх майбутніх дітей; визначити фактори, які впливають на прийняття рішення.

Матеріали та методи. Розроблено гугл-форму з 20 питаннями. Дані отримано з онлайн-опитування, проведеного серед студентів, які ще не мали дітей. Питання стосувалися ставлення до імунопрофілактики, а також інформації про вік, стать і рід занять опитуваних (окремий інтерес становили ті, які мають або здобувають медичну освіту).

Результати. Загалом в опитуванні взяли участь 145 студентів, з них 79,5% з охорони здоров'я та 20,5% із немедицинських секторів. Більшість опитаних — жіночої статі, віком від 18 до 30 років. За отриманими даними, 77,2% респондентів виявляють бажання інвестувати кошти в профілактику захворювань і насолоджуватися повноцінним життям, тоді як майже 8% вважають за доцільне лікувати ті захворювання, що вже трапилися, а понад 14% поки не можуть визначитися з медичною тактикою. До вакцинації загалом 81% опитаних мають позитивне ставлення; 16% — із застереженням, понад 2% не можуть визначитися, майже 1% мають негативне ставлення. За ставленням до вакцинації власних майбутніх дітей серед опитаних визначено п'ять чітких батьківських груп: «беззаперечні акцептори» — 57% респондентів вказали, що мають намір вакцинувати власних майбутніх дітей усіма доступними в Україні вакцинами, 43,9% — «обережні акцептори» — оберуть лише обов'язкові щеплення; 8,8% точно не визначилися, а трохи менше 2% — «відмовники» від усіх вакцин. Перше місце серед основних причин відмови від вакцинації дітей посідає страх побічних реакцій та поствакцинальних ускладнень; друге місце — недовіра до виробника, третє — пересторога через так звані протипоказання. На момент опитування встановлено, що у визначенні протипоказань до вакцинації майбутньої дитини респонденти найбільше дослухатимуться до думки таких спеціалістів: педіатра — 87,7%; імунолога — 56,1%, сімейного лікаря — 46,5%.

Висновки. Рівень обізнаності щодо вакцинації серед молоді загалом задовільний. Різниця між медиками і немедиками немає. Для максимального захисту дітей від вакцинокерованих інфекцій педіатри мають ефективно консультувати батьків щодо переваг вакцин і ризиків відкладення або відмови від вакцинації. Щоб поліпшити розуміння та користь від вакцин серед широкого загалу, а також зменшити вагання/відмову від вакцинації, слід починати обізнаність у вакцинації як частину здорового способу життя та профілактики захворювань задовго до вищого навчального закладу і продовжувати після завершення медичного і немедицинського навчання. Базові знання щодо вакцин мають входити до навчальної програми не лише медичних, але й немедицинських вищих закладів. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вакцина, імунізація, поствакцинальні реакції, прихильність, протипоказання до вакцинації, обстеження перед вакцинацією, майбутні батьки, вакцинація, молодь.

Awareness of future parents about vaccination

A.M. Pugach^{1,2}, A.V. Bondarenko³

¹Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv

²Medical Centre «Dobrodiy», Kyiv, Ukraine

³International European University, Kyiv, Ukraine

Purpose — to assess the intentions of students of different universities to vaccinate their future children and the factors that influence their decision.

Materials and methods. A Google form with 20 questions was developed. The data were obtained from an online survey conducted among students who have not yet had children. The questions concerned the attitude to immunoprophylaxis, as well as information about the age, gender and occupation of the respondents (of particular interest are those who have or are obtaining a medical education).

Results. A total of 145 students took part in the survey, including 79.5% from healthcare and 20.5% from non-healthcare sectors. The majority of those who took part in the survey were female, aged 18 to 30. According to the data, after giving birth to children, 77.2% of respondents expressed a desire to invest in disease prevention and enjoy a full life, while almost 8% consider it appropriate to treat diseases that have already occurred, and more than 14% are undecided about medical tactics. In general, 81% have a positive attitude towards vaccination; 16% have a reservation, more than 2% are undecided, and almost 1% have a negative attitude. According to the attitude towards vaccination of their future children, five distinct parental groups were identified among the respondents: «unquestioning acceptors» — 57% of respondents indicated that they intend to vaccinate their future children with all vaccines available in Ukraine, 43.9% — «cautious acceptors» — will choose only mandatory vaccinations; 8.8% are undecided and slightly less than 2% are «refusers» from all vaccines. The first place among the main reasons for refusing to vaccinate children is the fear of adverse reactions and post-vaccination complications; the second place is distrust of the manufacturer and the third is caution because of so-called contraindications. The survey also found that when determining contraindications to vaccinating an unborn child, respondents would most likely listen to the opinion of the following specialists: pediatrician — 87.7%; immunologist — 56.1%; family doctor — 46.5%.

Conclusions. The level of awareness of vaccination among young people is generally satisfactory. There is no difference between doctors and non-physicians. To maximize protection of children from vaccine-preventable infections, pediatricians should effectively counsel parents on the benefits of vaccines and the risks of delaying or refusing vaccination. To increase understanding and benefit of vaccines among the general population and reduce vaccine hesitation/refusal, vaccine education should begin as part of a healthy lifestyle and disease prevention

program long before university and continue after medical and non-medical training. Basic knowledge about vaccines should be included in the curriculum of not only medical but also non-medical universities.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: vaccine, immunization, post-vaccination reactions, adherence, contraindications to vaccination, pre-vaccination examination, expectant parents, vaccination, young people.

Вступ

Імунізація є одним із наріжних каменів громадського здоров'я. Вакцинація врятувала мільйони життів завдяки захисту окремих людей і населення від інфекційних захворювань [12]. Нерішучість щодо вакцинації, яка визначається як затримка в прийнятті або відмові від вакцинації, незважаючи на наявну можливість, стає все більшим глобальним занепокоєнням. Завдяки вакцинації колективний імунітет став ключовим заходом контролю пандемій у всьому світі, але це не гарантує належного поширення і використання вакцин у повному обсязі [10].

Вакцинація захищає дитину від інфекцій, запобігає тяжкому перебігу хвороби й виникненню ускладнень і летальних випадків. За рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, щонайменше 95% дітей мають бути вакциновані, аби інфекції не поширювалися, жодна дитина не повинна померти від причини, якій можна запобігти, і всі діти повинні мати змогу повністю розкрити власний потенціал для здоров'я та добробуту. В Україні протягом багатьох років відмічається недостатня прихильність до проведення вакцинації і недостатнє охоплення щепленнями як дитячого, так і дорослого населення [3,12], що підтверджується періодичним підйомом захворюваності на вакциноконтрольовані інфекції. Фактори, що впливають на охоплення щепленнями, включають доступність медичної допомоги, рівень забезпечення вакцинами, обізнаність батьків щодо необхідності і прихильність до проведення щеплень [3].

Обізнаність батьків щодо щеплень впливає з обізнаності щодо щеплень серед молоді, які невдовзі можуть стати батьками. Саме тому вивчення ставлення молоді/майбутніх батьків до вакцинації дітей, аналіз чинників, які і визначають це ставлення, найбільш прийнятні інформаційні канали і моделі впливу на свідомість батьків є предметом особливого інтересу.

Студенти виступають як посланці, доносячи ефективні повідомлення для кращого сприй-

няття їхньої поведінки. Розуміння їхніх знань у сфері імунології, наміри використовувати вакцини та пов'язані з нею фактори допоможе розробити перспективні стратегії просування вакцин щодо пандемії COVID-19 та уникнути спалахів інших інфекційних захворювань, що сприятиме зміцненню здоров'я нації.

Мета дослідження — оцінити наміри студентів різних вищих навчальних закладів провакцинувати власних майбутніх дітей; визначити фактори, що впливають на прийняття рішення.

Матеріали та методи дослідження

Розроблено гугл-форму з 20 питаннями. Дані отримано з онлайн-опитування, проведеного серед студентів, які ще не мали дітей. Питання стосувалися ставлення до імунопрофілактики, поведінки щодо імунізації, переконання щодо безпеки та ефективності вакцини, впевненості у вакцинації, оцінюванні затримки вакцинації та наміру імунізувати власних майбутніх дітей лише обов'язковими і/або рекомендованими щепленнями, а також інформації про вік, стать і рід занять опитуваних (окремий інтерес становили ті, які мають або здобувають медичну освіту). Анкети розповсюджено серед осіб віком від 18 до 50 років з використанням соціальних мереж. Аналіз результатів оброблено за допомогою програми «Excel», використано методи описової статистики. У період із січня 2022 року по квітень 2023 року проведено онлайн-опитування через платформи соціальних мереж серед студентів медичної та немедичної сфери, щоб оцінити їхні наміри вакцинувати власних майбутніх дітей. Загалом в опитуванні взяло участь 145 студентів віком від 18 до 30 років, із них 79,5% — з охорони здоров'я, 20,5% — із немедичних секторів. Учасники дослідження були з м. Києва та області. Ключові детермінанти, що, імовірно, передбачають прийняття вакцини серед студентів, змодельовано за допомогою логістичного регресійного аналізу. Для кожного аналізу $p < 0,05$ прийнято значущим.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослі-

дження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи.

Результати дослідження та їх обговорення

Найбільше (45,6%) опитаних були у віковій категорії 18–20 років, 22,8% опитаних — 21–25 ро-ків, 13,2% — 26–30 років. Більшість становили жінки.

За отриманими даними, позитивне ставлення до вакцинації загалом виявлено в понад 80% респондентів, більше того, майже 80% опитаних вважають рутинну вакцинацію необхідним обов'язком кожного громадянина.

Розподіл опитаних за ставленням до вакцинації загалом наведено на рисунку 1.

Серед респондентів 77,2% після народження дітей виявляють бажання інвестувати кошти в профілактику захворювань і насолоджуватися повноцінним життям, тоді як майже 8% вважають за доцільне лікувати ті захворювання, що вже трапились, а понад 14% поки не можуть визначитися з медичною тактикою. Розподіл респондентів за напрямками медицини наведено на рисунку 2.

За ставленням респондентів до вакцинації власних майбутніх дітей визначено п'ять чітких батьківських груп: «беззаперечні акцепто-

ри» — ті, що мають намір вакцинувати власних майбутніх дітей усіма доступними в Україні вакцинами (57%); «обережні акцептори» — ті, які оберуть лише обов'язкові щеплення (43,9%); група осіб, які точно не визначились у тактиці (8,8%), «відмовники» від усіх вакцин (трохи менше 2%). Ставлення опитаних до вакцинації власних майбутніх дітей наведено на рисунку 3.

Серед основних причин відмови від вакцинації власних майбутніх дітей перше місце посідає страх побічних реакцій і поствакцинальних ускладнень; друге місце — недовіра до виробника, третє — пересторога через так звані протипоказання. Структуру причин відмови від вакцинації власних майбутніх дітей наведено на рисунку 4.

За результатами опитування встановлено, що під час прийняття рішень у питаннях вакцинації власних майбутніх дітей респонденти найбільше дослухатимуться думки таких спеціалістів: педіатра — 87,7%; імунолога — 56,1%, сімейного лікаря — 46,5%. Структуру авторитетів, до думки яких найбільше дослухатимуться майбутні батьки щодо вакцинації власних майбутніх дітей, наведено на рисунку 5.

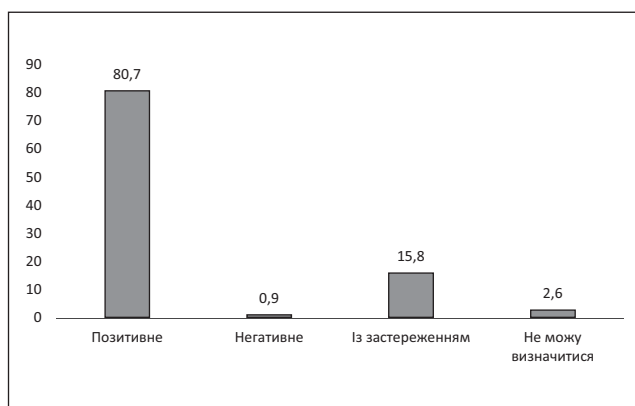


Рис. 1. Розподіл опитаних за ставленням до вакцинації загалом, %

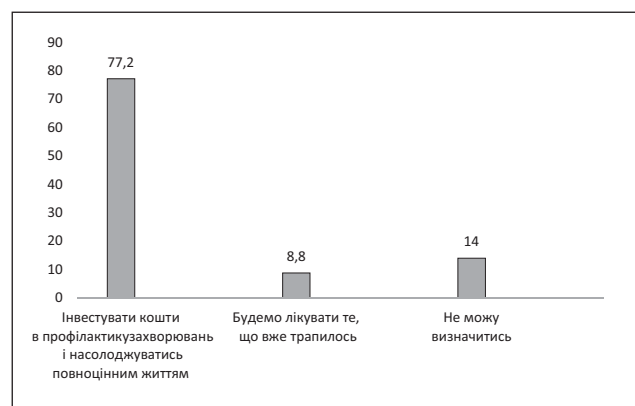


Рис. 2. Розподіл респондентів за напрямками медицини, %

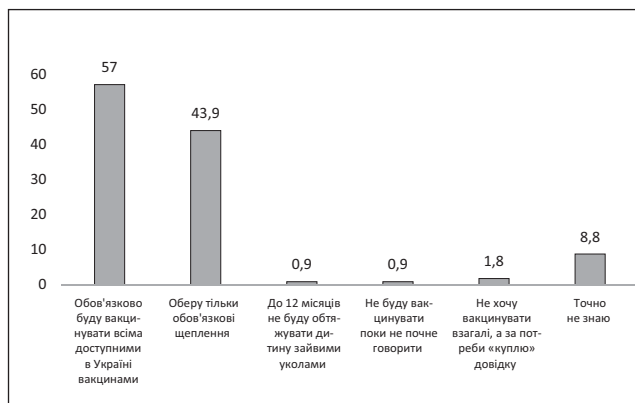


Рис. 3. Ставлення до вакцинації власних майбутніх дітей, %

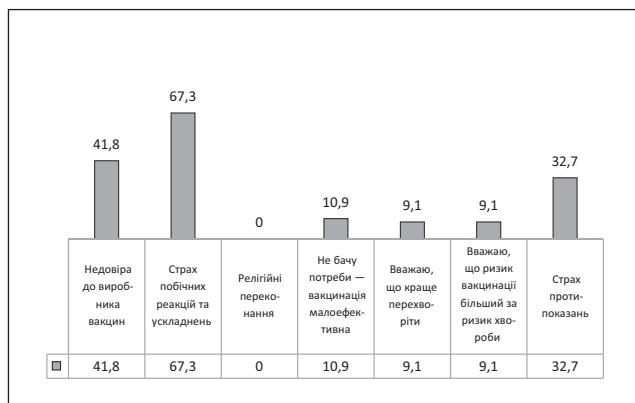


Рис. 4. Структура причин відмови від вакцинації власних майбутніх дітей

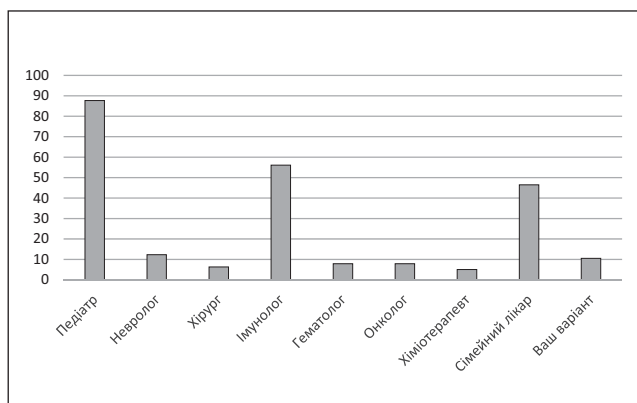


Рис. 5. Структура авторитетів, до думки яких найбільше дослухатимуться майбутні батьки

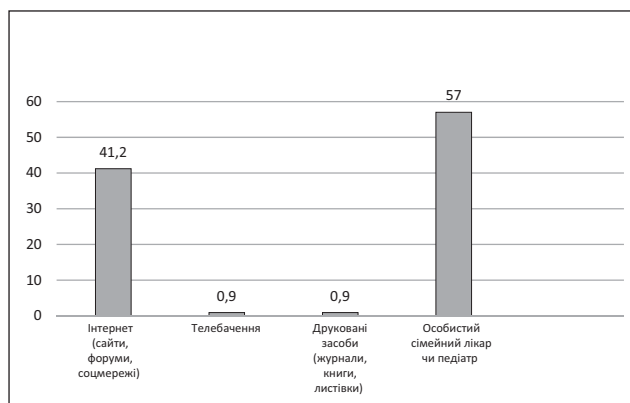


Рис. 6. Структура джерел інформації респондентів, %

Серед опитаних респондентів 57% отримують інформацію щодо вакцинації від власного сімейного лікаря, а понад 40% — із просторів інтернету. Структуру джерел інформації респондентів наведено на рисунку 6.

Понад 80% респондентів вважають за доцільне робити лабораторні обстеження перед вакцинацією, із них 43,9% вважають це обов'язковою вимогою, а 39,5% — обстежуватимуть власних майбутніх дітей в окремих випадках. Це, на їхню думку, може убезпечити дитину від небажаних поствакцинальних реакцій. Вищевказані дані наведено на рисунку 7.

Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок, що молодь віком від 18 до 20 років більш активна в опитуванні. Можливо, це пов'язано з бажанням долучитися до наукових досліджень. Жінки активніше відповідають на опитування, що може бути пов'язано з більшою наявністю вільного часу. Суттєвої різниці між рівнем обізнаності в питаннях імунізації між студентами медичних і немедичних вищих навчальних закладів не виявлено. Загалом обізнаність у питаннях імунізації задовільна, і ставлення до вакцинації в молоді позитивне. На формування прихильності до імунопрофілак-

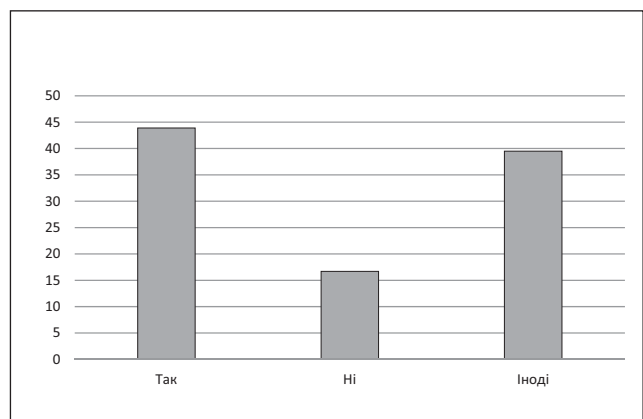


Рис. 7. Чи вважаєте за доцільне лабораторне обстеження перед вакцинацією?

тики власних майбутніх дітей респонденти вказали переважний вплив педіатра або сімейного лікаря. Тому ці фахівці є важливими промоутерами сприйняття вакцинації та повинні максимально доносити переваги вакцин і ризики в разі відтермінування вакцинації, щоб вчасно вжити заходів для вирішення цих проблем. Наведене дослідження показало, що дитячі лікарі є головним авторитетом у прийнятті рішень щодо вакцинації, тому обговорення про вакцини педіатрів із пацієнтами та батьками є найефективнішою стратегією навчання вакцин. Однак певна частка опитаних респондентів ще не достатньо обізнана в питаннях безпечності та необхідності вакцинації.

В епоху інтернету та масової комунікації люди стали головними суб'єктами власного здоров'я. І це потрібно визнавати, а також інформувати їх належним чином. Тому вебсайти проти вакцинації можуть значною мірою вплинути на рішення людей щодо щеплень. Оскільки більшість із цих веб-сайтів використовують наративи для перебільшення передбачуваного ризику несприятливих подій, подібні свідчення з описом негативного досвіду побічних явищ після вакцинації легкі для розуміння та дуже емоційні [6–8]. Натомість, поточні інструменти, які використовує медична спільнота та охорона здоров'я, висвітлюють інформацію, що ґрунтується на фактах, таких як статистичні дані чи дослідження, які складніше передати та зрозуміти. Тому представники медицини, подаючи інформацію, яка стосується вакцинації, а особливо несприятливих подій після вакцинації, мають оперувати лише перевіреними даними та доносити інформацію простою і зрозумілою мовою.

Через необґрунтоване призначення лабораторних обстежень перед вакцинацією багато опитаних вважають за доцільне відкладати

її на невизначений термін. Але така поведінка батьків перед вакцинацією дітей не тільки не ефективна, а може бути навіть шкідливою, бо затвердженого переліку лабораторних обстежень не існує, а зволікання зі своєчасною вакцинацією може негативно позначитися на стані здоров'я дитини.

Висновки

Рівень обізнаності щодо вакцинації серед молоді загалом задовільний. Різниця між медиками і немедиками немає.

Для максимального захисту дітей від вакцинерованих інфекцій педіатри мають ефективно консультувати батьків щодо переваг вакцин і ризиків відкладення або відмови від вакцинації.

Щоб поліпшити розуміння та користь від вакцин серед широкого загалу, а також зменши-

ти вагання/відмову від вакцинації, слід починаючи з обізнаності у вакцинації як частину здорового способу життя та профілактики захворювань задовго до вищого навчального закладу, а також продовжувати після завершення медичного і немедичного навчання.

Навчання всіх майбутніх лікарів має полягати в переконаннях упевнено рекомендувати вакцинацію та співчутливо реагувати на батьків, які вагаються щодо вакцинації. Це має бути основним компонентом навчання в стаціонарі.

Базові знання щодо вакцин мають входити до навчальної програми не лише медичних, але й немедичних вищих навчальних закладів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abaturon OYe, Siedunova OV, Agafonova OO. (2015). Attitude of health workers to immunoprophylaxis and efficacy of their health education activities regarding active immunization of the population. *Zdorovia Dytny*. 1: 65–68. [Абатуров ОЕ, Седунова ОВ, Агафоновна ОО. (2015). Ставлення медичних працівників до імунопрофілактики й ефективності проведення ними санітарнопросвітницької роботи з питань активної імунізації серед населення. *Здоров'я дитини*. 1: 65–68].
2. Antonova NA, Eritzian KY, Dubrovskiy RH. (2014). Otkaz ot vaksinatсии: kachestvennyiy analiz biograficheskikh intervyyu. *Teoriya i praktika obshchestvennogo razvitiya*. 20: 208–211. [Антонова НА, Ерицян КЮ, Дубровский РГ. (2014). Відмова від вакцинації: якісний аналіз біографічний інтерв'ю. 20: 208–211].
3. Boyarchuk OR, Mishchanchuk VA. (2020). Evaluation of influence factors on parents' adherence to the immunization. *Modern Pediatrics*. (2020). Ukraine. 5 (109): 19–23. [Боярчук ОР, Міщанчук ВА. Оцінка факторів, які впливають на ставлення батьків до імунопрофілактики. *Сучасна педіатрія. Україна*. 5 (109): 19–23]. doi: 10.15574/SP.2020.109.19.
4. Carrillo-Marquez M, White L. (2013). Current controversies in childhood vaccination. *South Dakota Medicine*. Spec no: 46–51.
5. Chernyshova LI, Lapii FI Volokha AP, Bondarenko AV, Stepanovskiy YuS, Hilfanova AM. (2019). Immunoprophylaxis of Infectious Diseases. Kyiv: Medycyna: 320. [Чернишова ЛІ, Лапій ФІ, Волоха АП, Бондаренко АВ, Степановський ЮС, Гільфанова АМ. (2019). Імунопрофілактика інфекційних хвороб. Київ: Медицина: 320].
6. Delgado-Gallegos JL, Padilla-Rivas GR, Zúñiga-Violante E, Avilés-Rodríguez G, Arellanos-Soto D, Gastelum-Arias LJ et al. (2021, Nov 26). Determinants of COVID-19 Vaccine Hesitancy: A Cross-Sectional Study on a Mexican Population Using an Online Questionnaire (COV-AHQ). *Front Public Health*. 9: 728690. doi: 10.3389/fpubh.2021.728690. PMID: 34900890; PMCID: PMC8661090.
7. Gjini E, Moramarco S, Carestia MC, Cenko F, Ylli A, Mehmeti I et al. (2023, Jan-Feb). Parents' and caregivers' role toward childhood vaccination in Albania: assessment of predictors of vaccine hesitancy. *Ann Ig*. 35(1): 75–83. Epub 2022 May 6. doi: 10.7416/ai.2022.2521. PMID: 35532052.
8. Jain L, Vij J, Satapathy P, Chakrapani V, Patro B, Kar SS et al. (2021, Dec 15). Factors Influencing COVID-19 Vaccination Intentions Among College Students: A Cross-Sectional Study in India. *Front Public Health*. 9: 735902. doi: 10.3389/fpubh.2021.735902. PMID: 34976911; PMCID: PMC8714761.
9. OON. (1989). Konventsia pro prava dytny. Rezoliutsia OON No. 44/25 vid 20 lystopada 1989 roku. [ООН. (1989). Конвенція про права дитини. Резолюція ООН № 44/25 від 20 листопада 1989 року]. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_021#Text.
10. Philip RK, Shapiro M, Paterson P, Glismann S, Van Damme P. (2016, Dec). Is It Time for Vaccination to «Go Viral»? *Pediatr Infect Dis J*. 35 (12): 1343–1349. doi: 10.1097/INF.0000000000001321. PMID: 27626913.
11. Ukrainian Institute for Strategic Studies of the Ministry of Health of Ukraine. (2017). Annual report on the state of health of the population, the sanitary and epidemiological situation and the results of the health care system of Ukraine. Kiev: 458. [Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України. (2017). Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарноепідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. Київ: 458].
12. WHO. (2021). Vaccine efficacy, effectiveness and protection. [Всесвітня організація охорони здоров'я. (2021). Ефективність, дієвість і захист вакцини]. URL: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection>.
13. World Health Organization. (2010). Global recommendations on physical activity for health. Geneva. URL: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/global-PA-recs-2010.pdf>.

Відомості про авторів:

Пугач Алла Мар'янівна — аспірант НУОЗ України імені П.Л. Шупика; гол. лікар МЦ «Добродій». Адреса: м. Київ, вул. Є. Чавдар, 8. <https://orcid.org/0000-0001-8125-3031>.

Бондаренко Анастасія Валеріївна — д. мед. н., проф., зав. каф. педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Міжнародного Європейського університету. Адреса: м. Київ, просп. Академіка Глушкова, 42В. <https://orcid.org/0000-0002-9737-2868>. Стаття надійшла до редакції 01.06.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.

УДК 577.118:546.46:[616.98:578.834COVID-19]-053.2

**Ю.В. Марушко¹, Т.В. Гищак¹, О.А. Дмитришин¹,
Б.Я. Дмитришин¹, М.Ю. Мика²**

Роль магнію в організмі здорової людини в перебігу і реабілітації після респіраторної інфекційної патології та COVID-19 (відомості літератури, власні дані)

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
²КНП «Дитяча клінічна лікарня № 5 Святошинського району міста Києва», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 90-96. doi 10.15574/SP.2023.133.90

For citation: Marushko Yu, Hyshchak T, Dmytryshyn O, Dmytryshyn B, Myka M. (2023). Magnesium's role in a healthy person's body, in the course and rehabilitation after infectious respiratory pathology and COVID-19 (literature information, own data). Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 90-96. doi 10.15574/SP.2023.133.90.

Магній — це макроелемент, що відіграє важливу роль у регуляції багатьох фізіологічних процесів. У разі неповноцінного надходження магнію, що не відповідає потребам організму дитини, розвивається його дефіцит. Клінічні прояви дефіциту магнію є неспецифічними і можуть бути подібними до симптомів різних захворювань, у тому числі астеничного синдрому. Своєю чергою, астеничний синдром є поширеним у дітей, які перенесли інфекційні захворювання, COVID-19, грип та іншу гостру респіраторну інфекційну патологію. У таких дітей можна виявити надмірну тривожність, швидку втомлюваність, різкі зміни настрою, розлади сну, емоційну лабільність. Враховуючи, що провідна роль у забезпеченні належного функціонування більшості ферментних систем організму, тканинного дихання, енергетичного обміну, синтетичних процесів належить саме магнію, припускається, що розвиток описаних симптомів може бути пов'язаний із його дефіцитом.

Мета — узагальнити дані літератури щодо ролі магнію в організмі здорової людини, особливостей його метаболізму, значення в перебігу та реабілітації після респіраторної інфекційної патології та COVID-19, ознак дефіциту та методів його корекції; оцінити результати власних досліджень.

Матеріали та методи. Використано загальноклінічний (аналіз даних анамнезу), лабораторний (визначення рівня магнію в сироватці крові), статистичний, бібліографічний та інформаційно-аналітичний методи дослідження. В дослідженні взяло участь 60 дітей віком від 9 до 18 років, серед них 35 дітей, які перенесли COVID-19 (перша група) та 25 дітей, які на COVID-19 не хворіли (друга група).

Результати. Встановлено, що середнє значення рівня магнію в сироватці крові дітей першої групи було нижчим, ніж у дітей другої групи ($p=0,005$). Індивідуальний аналіз показав, що у 31,4% пацієнтів першої групи, які мали термін після перенесеного COVID-19 4–5 місяців, відмічалася наявність симптомів пост-COVID-19, такі як надмірна втомлюваність, головний біль, слабкість м'язів, порушення сну, апетиту, що співпадає з даними літератури.

Висновки. Дані нашого дослідження можуть свідчити про вплив перенесеного COVID-19 на рівень магнію в сироватці крові, що може бути однією з причин його дефіциту, і відповідно, розвитку симптомів пост-COVID-19 у дітей. Доцільно проводити лабораторне визначення рівня магнію в дітей, які перенесли гостру респіраторну інфекційну патологію, у тому числі COVID-19, з метою встановлення причин розвитку окремих, об'єднуючих загальне самопочуття симптомів, попередження розвитку дефіциту магнію та пошуку додаткових шляхів реабілітації після перенесеної респіраторної інфекційної патології та COVID-19.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: магній, дефіцит, астеничний синдром, реабілітація, пост-COVID-19, корекція, діти.

Magnesium's role in a healthy person's body, in the course and rehabilitation after infectious respiratory pathology and COVID-19 (literature information, own data)

Yu. Marushko¹, T. Hyshchak¹, O. Dmytryshyn¹, B. Dmytryshyn¹, M. Myka²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²CNE «Children's Clinical Hospital № 5 of Sviatoshyn district in Kyiv», Ukraine

Magnesium is a macroelement that plays an important role in the regulation of many physiological processes. In the case of insufficient intake of magnesium, which does not meet the needs of the child's body, its deficiency develops. Clinical manifestations of magnesium deficiency are nonspecific and may be similar to symptoms of various diseases, including asthenic syndrome. In turn, asthenic syndrome is common in children who have suffered infectious diseases, COVID-19, influenza, and other acute respiratory infectious pathology. In such children, excessive anxiety, rapid fatigue, sudden mood changes, sleep disorders, and emotional lability can be detected. Given that the leading role in ensuring the proper functioning of most of the body's enzyme systems, tissue respiration, energy exchange, and synthetic processes belongs to magnesium, it is assumed that the development of the described symptoms may be related to its deficiency.

Purpose — to summarize literature data on the role of magnesium in the body of a healthy person, the peculiarities of its metabolism, its importance in the course and rehabilitation after respiratory infectious pathology and COVID-19, signs of deficiency, and methods of its correction; evaluate the results of own research.

Materials and methods. General clinical (analysis of anamnesis data), laboratory (determination of magnesium level in blood serum), statistical, bibliographic, and information-analytic research methods were used. 60 children aged 9 to 18 took part in the study, among them 35 children who had COVID-19 (the first group) and 25 children who did not have COVID-19 (the second group).

Results. It was established that the average value of magnesium level in blood serum in children of the first group was lower than in children of the second group ($p=0.005$). Individual analysis showed that 31.4% of patients in the first group, who had a term of 4–5 months after COVID-19, noted the presence of post-COVID-19 symptoms, such as excessive fatigue, headache, muscle weakness, impaired sleep, appetite, which coincides with the data of the literature.

Conclusions. The data of our study may indicate the effect of transferred COVID-19 on the level of magnesium in the blood serum, which may be one of the reasons for its deficiency and, accordingly, the development of post-COVID-19 symptoms in children. It is advisable to carry out laboratory determination of the magnesium level in children who had acute respiratory infectious pathology, including COVID-19, to establish the causes of the development of individual symptoms that aggravate the general well-being, prevent the development of magnesium deficiency and find additional ways of rehabilitation after respiratory infectious pathology and COVID-19.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: magnesium, deficiency, asthenic syndrome, rehabilitation, post-COVID-19, correction, children.

Реалії нашого сьогодення є складними для повноцінного росту і розвитку дитячого населення. Наслідки пандемії COVID-19, військові дії, негативні новини нашого інформпростору змушують дітей та підлітків здобувати освіту, розвивати свої таланти та спортивні навички, будувати соціальну взаємодію з друзями в неналежних та гіперстресових умовах.

Відомо, що у відповідь на стрес організм дитини виснажується, розвиваються розлади настрою, сну та харчування, психологічні, стресові розлади, астеничний синдром, а згодом і психосоматичні порушення, що можуть переростати в серйозні захворювання з боку серцево-судинної, дихальної, нервової систем тощо [18,21].

Крім описаних вище факторів, також важливу роль у розвитку порушень самопочуття дитини та погіршення стану її здоров'я відіграють перенесені інфекційні захворювання. Наприклад, дані метааналізу 2022 р., що вивчав структуру пост-COVID-19 у дітей, показав, що найпоширенішими клінічними проявами цього стану були зміни настрою — смуток, напруга, гнів, депресія і тривога (16,50%), втома (9,66%) та розлади сну — безсоння, гіперсомнія та погана якість сну (8,42%) [17]. Крім перенесеного COVID-19, тригерними факторами розвитку проявів астенії є віруси Епштейн—Барра, простого герпесу I та II типу, герпесу VI типу, Коксакі, гепатиту C, цитомегаловірус, ентеровіруси [16].

Отже, організм дитини зустрічається з безліччю факторів тривалої дії, які негативно впливають на функціональний стан всіх органів та систем. Саме тому важливими є пошуки шляхів корекції таких порушень, як надмірна втомлюваність, підвищена тривожність, порушення сну і астеничні прояви [38].

За даними огляду літератури, патогенез розвитку описаних змін включає різні ланки, у тому числі порушення сталості рівнів різних мікроелементів у біологічних тканинах і крові [28]. Мікроелементний гомеостаз, як часткова форма загальної гомеостатичної системи, відіграє важливу роль у процесах життєдіяльності як дорослого, так і дитячого організму. Спектр біологічних функцій мікроелементів дуже

широкий [24]. Натрій, калій, кальцій і магній у складі металоферментів або у вигляді каталізаторів активують більшість ферментних систем організму, стимулюють процеси тканинного дихання, енергетичного обміну, кровотворення, імунологічні реакції, синтез біологічно активних речовин, гормонів, метаболізм білків, вуглеводів, ліпідів, а також корегують рівень процесів вільно радикального окиснення [36].

Провідна роль у забезпеченні належного функціонування вищеописаних біохімічних процесів, а також імовірного розвитку проявів астеничного синдрому належить саме магнію. Це важливий мінерал і внутрішньоклітинний катіон, що переважно акумулюється в мітохондріях. Саме рівень магнію найбільшою мірою реагує на стрес і фізичні перевантаження, виснаженням своїх депо в організмі людини [19,37].

Мета дослідження — узагальнити дані літератури щодо ролі магнію в організмі здорової людини, особливостей його метаболізму, значення в перебігу та реабілітації після респіраторної інфекційної патології та COVID-19, ознак дефіциту та методів його корекції; оцінити результати власних досліджень.

Основні функції магнію включають структурну роль у клітинних мембранах та хромосомах, участь у забезпеченні виконання декількох етапів реплікації білків і нуклеїнових кислот (ДНК, РНК), забезпечення метаболічних процесів, зокрема, синтезу вуглеводів, ліпідів, глутатіону як кофактора [29]. Він необхідний для роботи аденозинтрифосфат-синтезуючого білка в мітохондріях, який впливає на вироблення молекули аденозинтрифосфату (АТФ) та АТФ-залежних ферментів (натрій-калієвої АТФ-ази), що беруть участь у підтримці електролітного балансу [6]. Також магній необхідний для активного транспорту іонів, таких як калій та кальцій, через клітинні мембрани. Завдяки своїй ролі в системах іонного транспорту магній впливає на проведення нервових імпульсів, скорочення м'язів та регуляцію нормального серцевого ритму [10]. Крім цього, магній володіє протизапальними, антиоксидативними, спазмолітичними, вазодилатативними та нейропротективними власти-

востями [23]. Загалом, цей мікроелемент бере активну участь у роботі дихальної, серцево-судинної, нервової, травної, репродуктивної систем, підтримуючи нормальне функціонування організму людини [37].

Метаболізм магнію в організмі людини має такий вигляд: при вживанні із продуктами харчування або у вигляді дієтичних добавок близько 30–50% спожитого магнію всмоктується в тонкому кишечнику, решта (50–70%) виводиться з фекальними масами. Частка абсорбованого та засвоєного магнію розподіляється в такий спосіб: 50–60% акумулюється в кістковій тканині, де він слугує резервуаром для підтримки рівноваги з його позаклітинною концентрацією, а решта міститься в м'язах (30%), головному мозку та інших м'яких тканинах (10–20%) [33]. Лише 1% загального магнію є позаклітинним, і 0,3% цього магнію циркулює в сироватці крові у трьох різних варіантах: вільний (60%), який є біологічно активним; зв'язаний з альбуміном (30%) або в комплексі з іншими іонами (10%) [15]. Провідна роль у контролі рівня магнію належить ниркам, які зазвичай щодня виділяють із сечею близько 120 мг магнію і коригують рівень його екскреції залежно від надлишку чи дефіциту цього мікроелемента [33]. Отже, гомеостаз магнію регулюється і залежить від динамічного балансу між кишковим всмоктуванням спожитого магнію, екскрецією нирками та акумуляцією в кістковій тканині [33].

Баланс рівня магнію в сироватці крові підтримується тоді, коли врівноважуються процеси надходження та утилізації магнію в процесі життєдіяльності [14]. На ці компоненти, своєю чергою, впливає безліч факторів, зокрема: застосування певних препаратів, що затримують або, навпаки, порушують всмоктування магнію в організмі (діуретики, інгібітори протонної помпи, антибіотики); фізіологічні стани, що потребують збільшення денної потреби магнію (дитячий вік, вагітність, менопауза); хвороби,

які супроводжуються порушенням засвоєння поживних речовин (цукровий діабет, захворювання з порушенням функції нирок) [35].

У разі неповноцінного надходження вищезазначеного мікроелемента, що не відповідає потребам організму дитини, розвивається дефіцит магнію, який, за даними огляду літератури, спостерігається у 12% дітей віком до 4 років та у 28% дітей віком від 5 до 11 років [30]. Значний дефіцит магнію (у 33,6–42,5% дітей) притаманний дітям віком від 13 років [19].

Клінічні ознаки недостатності магнію часто подібні до клінічних проявів інших захворювань, тому можуть бути помилково розцінені [1]. Наприклад, у клінічній картині астенічного синдрому виділяють чотири основні групи симптомів:

- 1) фізичні: м'язова слабкість; підвищена втомлюваність; швидке виснаження після мінімальних зусиль; зниження апетиту;
- 2) когнітивні: розлад уваги, здатності до концентрації, засвоєння інформації; погіршення пам'яті;
- 3) емоційно-психологічні: емоційна лабільність, дратівливість, часта зміна настрою; мотиваційні розлади, відсутність впевненості в собі; нездатність розслабитися;
- 4) розлади сну [38].

Клінічні прояви недостатності магнію є подібними до симптомів астенії, а деякі з них — ідентичними (табл. 1).

Слід зазначити, що астенічний синдром є поширеним у дітей, які перенесли інфекційні захворювання, у тому числі COVID-19, грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції [38]. У такому разі астенія є реактивною і втілює захисну або компенсаторну реакцію, що розвивається в майже здорової дитини у разі впливу умовно патогенних фізичних та психофізіологічних факторів. Важливі ознаки реактивної астенії — її зворотний характер та чіткий зв'язок із провокуючим фактором, який має не-

Таблиця 1

Порівняння ознак дефіциту магнію та астенічного синдрому в дітей

Прояви дефіциту магнію	Ознаки астенічного синдрому
Втомлюваність	Втомлюваність
Дратівливість	Дратівливість або гнів
Підвищена тривожність	Надмірна знервованість/неуважність
М'язова слабкість	Напруження м'язів
Відчуття оніміння кінцівок	Біль у грудях/гіпервентиляція
Втрата апетиту, нудота	Втрата апетиту
Головний біль	Головний біль
Розлади сну	Розлади сну

специфічний характер, є обмеженим у часі і/або курабельним [2].

Патогенез розвитку астенічного синдрому, що виникає після гострих вірусних захворювань, ще до кінця не з'ясований [16]. Наприклад, багато симптомів, пов'язаних із перенесеним COVID-19, таких як: зміни настрою, відчуття втоми, розлади сну, зниження концентрації уваги, дисфункція серця, варіабельність ритму та серцебиття, зазвичай присутні при дизавтономії. Дизавтономія — це дисфункція симпатичної і/або парасимпатичної вегетативної нервової системи [7]. Однак залишається незрозумілим, чи може дизавтономія бути прямим результатом дії інфекції SARS-CoV-2, чи це результат імуноопосередкованих процесів, таких як гіперпродукція цитокінів, відомих медіаторів запальної відповіді [4]. Крім цього, існує припущення, що провідний патогенетичний механізм реактивної астенії пов'язаний з порушенням функції ретикулярної формації, яка регулює активність кори й підкіркових структур і є енергетичним центром центральної нервової системи, і механізмами автоінтоксикації продуктами метаболізму. Також мають місце порушення регуляції вироблення й використання енергетичних ресурсів на клітинному рівні та метаболічні розлади, що призводять до гіпоксії, ацидозу з подальшим порушенням процесів утворення й використання енергії [38]. Розвиток описаних змін пов'язується з дефіцитом іонів магнію, які забезпечують вивільнення енергії через активність магній залежних АТФ-аз та необхідні для всіх енергетичних процесів в організмі [19,22].

Отже, клінічні прояви дефіциту магнію є неспецифічними і можуть бути подібними до симптомів різних захворювань, які супроводжуються надмірною активацією адаптаційних процесів організму, таких як стресові ситуації, розвиток астенічного синдрому, дисфункції вегетативної нервової системи та інше [19,26].

Враховуючи вищезазначене, а також значущість магнію в забезпеченні нормального, фізіологічного функціонування організму людини, доцільно проводити лабораторне визначення рівня магнію в дітей, що мають захворювання серцево-судинної, нервової, дихальної, кістково-м'язової систем, з метою визначення причин розвитку окремих, обтяжуючих загальне самопочуття симптомів, попередження розвитку дефіциту магнію та пошуку додаткових шляхів корекції деяких патологічних станів.

Існує певна проблема, що стосується питання визначення рівня магнію в організмі людини. Вона пов'язана з неоднорідністю розподілу магнію і тим, що лише менше 1% від загального його вмісту в організмі присутній у сироватці [19]. Таким чином, концентрація магнію в сироватці крові може не корелювати із загальним або внутрішньоклітинним вмістом магнію [15]. Однак у сучасній клінічній медицині визначення рівня магнію в сироватці крові є найбільш можливим і стандартним способом швидкої оцінки магнієвого статусу організму [1].

За даними літератури, референтний інтервал концентрацій магнію в сироватці крові коливається від 0,75 ммоль/л до 0,955 ммоль/л із середнім значенням 0,85 ммоль/л [8]. Магній-дефіцитний стан у дітей визначається за рівнем магнію в сироватці крові менше 0,8 ммоль/л [19].

Нами проведено огляд наукових досліджень, метою яких було встановлення рівня магнію сироватки крові в дітей із різною соматичною патологією.

У 2022 р. група іспанських вчених проаналізувала рівень магнію сироватки крові та його зв'язок із показниками харчування у 78 дітей та підлітків із хронічними захворюваннями. У 45% обстежуваних дітей відмічено гіпомagneмію, серед них у 6% дітей виявлено низьке споживання магнію. У цілому, у 26% дітей встановлено низьке споживання магнію, у 90% — низьке співвідношення споживання кальцію/магнію <1,70 (середнє значення — 1,06). Це, за даними авторів, може призводити до збільшення ризику розвитку інших хронічних захворювань, таких як серцево-судинні захворювання, цукровий діабет 2-го типу, метаболічний синдром [9].

Аналіз концентрації рівня магнію в сироватці крові дітей з первинною артеріальною гіпертензією (ПАГ) показав, що найменші її значення зареєстровано в групі зі стабільною ПАГ II ступеня ($0,717 \pm 0,0064$ ммоль/л) порівняно з іншими формами ПАГ. Також автори виявили, що серед дітей зі стабільною ПАГ II ступеня гіпомagneмія зустрічалася в $32,0 \pm 9,3\%$ дітей, серед дітей зі стабільною ПАГ I ступеня — у $28,6 \pm 7,6\%$, серед дітей із лабільною ПАГ — у $25,8 \pm 7,9\%$ [21].

Результати іншого крос-секційного дослідження, проведеного серед 35 дітей та підлітків, які страждають на мігрень, показали, що середній рівень магнію в сироватці

крові дітей ізмігренню був статистично нижчим (0,82 ммоль/л проти 0,91 ммоль/л, $P<0,045$) порівняно з дітьми без мігрені [3].

Подібні результати отримано в метааналізі, що оцінював рівень магнію в сироватці крові та волосі дітей із синдромом дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ). Встановлено, що рівень магнію периферичної крові в плазмі, сироватці або цільній крові дітей із діагнозом СДУГ був значно нижчим, ніж у контрольній групі ($k=8$, Hedges' $g=-0,547$, 95% CI = від -0,818 до -0,276, $P<0,001$) [13].

Також існують літературні дані, що підтверджують взаємозв'язок між метаболізмом магнію і вітаміну D. Вказано, що магній є необхідним мікроелементом для адекватного метаболізму вітаміну D, і застосування великих доз вітаміну D може спричинити серйозне виснаження депо магнію в організмі. Таким чином, споживання магнію, що відповідає денній потребі, слід розглядати як важливий аспект терапії вітаміном D [32].

Нами досліджено рівень магнію в сироватці крові дітей шкільного віку, які перенесли гострий епізод COVID-19 (підтвердження діагнозу за допомогою тесту полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зразка носоглотки і/або швидкого тесту на антиген). У дослідженні взяли участь 60 дітей віком від 9 до 18 років, серед яких виділено дві обстежувані групи. Перша група — 35 дітей, які перехворіли на COVID-19 (термін після COVID-19 становив від 4 до 9 місяців), друга група — 25 дітей, які на COVID-19 не хворіли. За результатами перевірки обох груп на нормальність визначено, що розподіл не відрізнявся від нормального, тому для представлення даних розраховано середнє значення (\bar{X}) і стандартне відхилення ($\pm SD$). Встановлено, що середнє значення рівня магнію в сироватці крові дітей першої групи ($n=35$) дорівнювало $0,793\pm 0,08$, а в дітей другої групи ($n=25$) — $0,853\pm 0,09$ ммоль/л ($p=0,005$ за критерієм Ст'юдента для незалежних вибірок). Індивідуальний аналіз показав, що в 31,4% па-

цієнтів першої групи, які мали термін після перенесеного COVID-19 4–5 місяців, відмічалися симптоми пост-COVID-19, такі як надмірна втомлюваність, головний біль, слабкість м'язів, порушення сну, апетиту.

Отже, середнє значення магнію в сироватці крові дітей першої групи нижче порівняно з середнім значенням магнію в другій групі, що свідчить про недостатність магнію в дітей, які перенесли COVID-19. Також дані нашого дослідження можуть свідчити про наявність взаємозв'язку між розвитком пост-COVID-19 і дефіцитом магнію. Це питання є важливою клінічною проблемою, що потребує подальшого вивчення.

Методи корекції дефіциту магнію включають дієтичні заходи і фармакотерапію, поєднання яких є найоптимальнішим варіантом для лікування недостатності магнію [19]. Особливості щодо застосування магнію містяться в Рекомендаціях із харчування (The Dietary Reference Intake, DRI), розроблених Радою з питань харчування при Інституті медицини Національної академії (the Institute of Medicine (IOM) of the National Academy of Medicine (NAM)) і включають такі показники рекомендованої дієтичної норми (Recommended Dietary Allowance, RDA), наведені в таблиці 2 [27].

Наведені в таблиці 2 рекомендовані добові норми споживання магнію включають магній, отриманий із продуктами харчування та у вигляді дієтичних добавок [27].

Продуктами харчування, які є лідерами за вмістом магнію, є гарбузове насіння (містить 168 мг магнію у 28 г насіння), мигдаль (80 мг у 28 г), гречана крупа (200 мг у 100 г), вівсяна крупа (118 мг у 100 г), пшенична крупа (88 мг у 100 г), шпинат (78 мг у 100 г), кеш'ю (74 мг у 28 г), арахіс (63 мг у 28 г) [5,25].

За даними літератури, для корекції магнієвого дефіциту застосовуються різні сполуки магнію: магнію сульфат, магнію аскорбінат, магнію хлорид, магнію цитрат, магнію аспарагіат, магнію гідроксид, магнію глюконат,

Таблиця 2

Рекомендована добова норма магнію для дітей різного віку

Вік	Хлопчики	Дівчатка
Від народження до 6 місяців	30 мг	30 мг
7–12 місяців	75 мг	75 мг
1–3 роки	80 мг	80 мг
4–8 років	130 мг	130 мг
9–13 років	240 мг	240 мг
14–18 років	410 мг	360 мг

магнію оротат, магнію тіосульфат, магнію гідроаспартат тетрагідрат тощо [25]. Обираючи дієтичну добавку для корекції магнію, доцільно надавати перевагу препаратам із високою біодоступністю, доведеною ефективністю і високою безпечністю.

За даними літератури, особливо ефективним у терапевтичному значенні є комбінування магнію і калію [20,31,34].

Калій є важливим електролітом необхідним для підтримки об'єму внутрішньоклітинної рідини, кислотного та електролітного балансу та забезпечення нормального функціонування клітин за допомогою трансмембранних електрхімічних градієнтів [40].

За даними огляду літератури, існує взаємозв'язок між споживанням калію та зниженням артеріального тиску в дорослих, що, своєю чергою, впливає на ризик інсульту та ішемічної хвороби серця. Також дефіцит калію може призводити до збільшення ризику виникнення каменів у нирках, імовірності розвитку остеопорозу за рахунок виділення кальцію з сечею та чутливістю до солей натрію [39].

Незначний дефіцит калію проявляється схильністю до закріпів (через зниження моторики кишечника), втому, м'язовою слабкістю. Помірна гіпокаліємія характеризується поліурією, непереносимістю глюкози, м'язовим паралічем і серцевими аритміями, особливо в осіб з органічними ураженнями серця. Тяжка гіпокаліємія може бути небезпечною для життя через вплив на скорочення м'язів, а отже, і на серцеву функцію [11].

Ефективність призначення препаратів, що містять комбінацію калію та магнію, пояснюється тісно пов'язаними між собою метаболізмами обох елементів і тим, що дефіцит магнію часто призводить до гіпокаліємії. Зменшення вмісту внутрішньоклітинного магнію послаблює опосередковане магнієм інгібування АТФ-залежних калієвих каналів і збільшує дистальну секрецію калію в ниркових каналцях. Супутній дефіцит магнію може не тільки посилювати гіпокаліємію, але й робити її стійкою до лікування калієм [12].

Отже, дефіцит магнію має значний вплив на здоров'я дитини та є актуальною проблемою клінічної практики. Магній відіграє значну роль у функціонуванні багатьох метаболічних, синтетичних, енергетичних процесів в організмі дитини. Більшість соматичних захворювань, а також поствірусний астеничний синдром можуть супроводжуватися недостатністю магнію, тому потребують дослідження рівня магнію в організмі і проведення корекції магнійдефіцитного стану.

Для цього доцільно проводити дієтичні заходи, зокрема, споживання їжі зі збільшеним рівнем магнію і фармакотерапію. Додаткове застосування магнію у вигляді дієтичних добавок за наявності показань дає змогу впливати на різні ланки патогенезу багатьох захворювань, пов'язаних із дефіцитом магнію, із порушеннями енергетичного та електролітного обміну, а також сприяти відновленню адаптаційних резервів організму.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Ahmed F, Mohammed A. (2019). Magnesium: the forgotten electrolyte — a review on hypomagnesemia. *Medical Sciences*. 7 (4): 56.
- Barna OM, Kalinichenko MA. (2021). Asthenic syndrome: new challenges — a new approach. *Medicine of Ukraine*. 4 (250): 25–29.
- Bhurat R, Premkumar S, Manokaran RK. (2022). Serum magnesium levels in children with and without migraine: A cross-sectional study. *Indian Pediatrics*. 59 (8): 623–625.
- Caronna E, Pozo-Rosich P. (2021). Headache during COVID-19: Lessons for all, implications for the International Classification of Headache Disorders. *Headache*. 61 (2): 385.
- Cleveland Clinic. (2023). Magnesium-Rich Food Information. URL: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/15650-magnesium-rich-food>.
- Di Nicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. (2018). Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open heart*. 5 (1): e000668.
- Dotan A, David P, Arnheim D, Shoenfeld Y (2022). The autonomic aspects of the post-COVID19 syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 21 (5): 103071.
- Elin RJ. (1987). Assessment of magnesium status. *Clin. Chem*. 33: 1965–1970.
- Escobedo-Monge MF, Barrado E, Parodi-Román J, Escobedo-Monge MA, Torres-Hinojal MC, Marugán-Miguelsanz JM. (2022). Magnesium Status and Ca/Mg Ratios in a Series of Children and Adolescents with Chronic Diseases. *Nutrients*. 14 (14): 2941.
- Glasdam SM, Glasdam S, Peters GH. (2016). The importance of magnesium in the human body: a systematic literature review. *Advances in clinical chemistry*. 73: 169–193.
- He FJ, MacGregor GA. (2008). Beneficial effects of potassium on human health. *Physiologia plantarum*. 133 (4): 725–735.
- Huang CL, Kuo E. (2007). Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *Journal of the American Society of Nephrology*. 18 (10): 2649–2652.
- Huang YH, Zeng BY, Li DJ, Cheng YS, Chen TY, Liang HY et al. (2019). Significantly lower serum and hair magnesium levels in children with attention deficit hyperactivity disorder than controls: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 90: 134–141.
- Hyshchak TV, Marushko YuV. (2012). Stan obminu mahniu u ditei shkilnoho viku na tli somatichnoi patolohii. *Sovremennaya pedyatriya*. 8: 30–33. [Гишчак ТВ, Марушко ЮВ. (2012). Стан обміну магнію у дітей шкільного віку на тлі соматичної патології. *Современная педиатрия*. 8: 30–33].

15. Jahnhen–Dechent W, Ketteler M. (2012). Magnesium basics. Clin. Kidney J. 5: i3–i14.
16. Kyrytsia N. (2012). Asthenic syndrome in convalescents of infectious mononucleosis Epstein–Barr virus etiology. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 3 (69): 66–68. [Кириця Н. (2012). Астенічний синдром у дітей-реконвалесцентів інфекційного мононуклеозу Епштейна–Барр вірусної етіології. Український науково-медичний молодіжний журнал. 3 (69): 66–68].
17. Lopez–Leon S, Wegman–Ostrosky T, del Valle NCA, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA et al. (2022). Long COVID in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analyses. Sci Rep. 12 (1): 9950. doi: 10.1038/s41598-022-13495-5. PMID: 35739136; PMCID: PMC9226045.
18. Marushko YuV, Hyschak TV. (2014). Systemni mekhanizmy adaptatsii. Stres u ditei. Monohrafiia. Kyiv: 138. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2014). Системні механізми адаптації. Стрес у дітей. Монографія. Київ-Хмельницький, Приватна друкарня ФО-П Сторожук ОВ.: 138].
19. Marushko YuV, Hyschak TV. (2016). Obgruntuvannya zastosuvannya preparativ mahniuu v pediatrichnii praktitsii (ohliad literatury). Sovremennaya pedyatriya. 6 (78): 27–32. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2016). Обґрунтування застосування препаратів магнію в педіатричній практиці (огляд літератури). Современная педиатрия. 6 (78): 27–32].
20. Marushko YuV, Hyschak TV, Zlobynets AS. (2012). Zastosuvannya kombinovanoho preparatu mahniuu ta kaliuu u kompleksnii terapii ditei z dyskineziieiu zhovchovyidnykh shliakhiv ta kardiometabolichnymu porushenniamy. Sovremennaya pedyatriya. 7 (47): 1–6. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ, Злобинець АС. (2012). Застосування комбінованого препарату магнію та калію у комплексній терапії дітей з дискінезією жовчовивідних шляхів та кардіометаболічними порушеннями. Современная педиатрия. 7 (47): 1–6].
21. Marushko YuV, Hyschak TV. (2012). Vmist mahniuu, kharakterystyka astenichnykh proiaviv ta nichnoho snu v ditei iz riznymy formamy pervynnoi arterialnoi hipertenzii. Zdorove rebenka. 7: 42. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2012). Вміст магнію, характеристика астенічних проявів та нічного сну в дітей із різними формами первинної артеріальної гіпертензії. Здоров'я ребенка. 7: 42].
22. Marushko YuV, Hyschak TV. (2013). Efektyvnist zastosuvannya Mahne V6 pry astenichnomu syndromi i porushenniakh nichnoho snu u ditei. Sovremennaya pedyatriya. 6 (53): 37–44. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2013). Ефективність застосування Магне В6 при астенічному синдромі і порушеннях нічного сну у дітей. Современная педиатрия. 6(53): 37–44].
23. Marushko YuV, Hyschak TV. (2013). Mahnii ta yoho znachennia dlia dytiachoho orhanizmu. Dytiachyi likar. 1: 9–13. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2013). Магній та його значення для дитячого організму. Дитячий лікар. 1: 9–13].
24. Marushko YuV, Kostynska NG, Hyschak TV, Marushko TV. (2022). The biological role of chromium and the impact of changes in its content on the course of obesity and hypertension in children (literature review, own research). Modern Pediatrics. Ukraine. 3 (123): 73–79. [Марушко ЮВ, Костинська НГ, Гишак ТВ, Марушко ТВ. (2022). Біологічна роль хрому і вплив змін його вмісту на перебіг ожиріння та артеріальної гіпертензії в дітей (огляд літератури, власні дослідження). Сучасна педіатрія. Україна. 3 (123): 73–79]. doi: 10.15574/SP.2022.123.73.
25. Marushko YuV, Asonov AO, Hyschak TV. (2019). Rol mahniuu v orhanizmi liudyny ta vplyv zmenshenoho vmistu mahniuu na yakist zhyttia ditei iz gastroeozofahealnoiu refluktsiioiu khvoroboiu. Sovremennaya pedyatriya. 1 (97): 124–130. [Марушко ЮВ, Асонов АО, Гишак ТВ. (2019). Роль магнію в організмі людини та вплив зменшеного вмісту магнію на якість життя дітей із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Современная педиатрия. 1 (97): 124–130].
26. Marushko YuV. (2016). Rol ta mistse defitsytu mahniuu v rozvytku vehetosudynnoi dysfunksii u ditei. Zdorove rebenka. 4: 43–48. [Марушко ЮВ. (2016). Роль та місце дефіциту магнію в розвитку вегетосудинної дисфункції у дітей. Здоров'я ребенка. 4: 43–48].
27. Meyers LD, Suitor CW. (Eds.). (2007). Dietary reference intakes research synthesis: workshop summary. National Academies Press. URL:
28. Nieder R, Benbi DK, Reichl FX. (2018). Microelements and their role in human health. In Soil Components and Human Health. Springer, Dordrecht: 317–374.
29. Ohyama T. (2019). New aspects of magnesium function: a key regulator in nucleosome self-assembly, chromatin folding and phase separation. International journal of molecular sciences. 20 (17): 4232.
30. Ozmen H, Akarsu S, Polat F, Cukurovali A. (2013). The levels of calcium and magnesium, and of selected trace elements, in whole blood and scalp hair of children with growth retardation. Iranian Journal of Pediatrics. 23 (2): 125.
31. Pickering RT, Bradlee ML, Singer MR, Moore LL. (2021). Higher intakes of potassium and magnesium, but not lower sodium, reduce cardiovascular risk in the Framingham Offspring Study. Nutrients. 13 (1): 269.
32. Reddy P, Edwards LR. (2019). Magnesium supplementation in vitamin D deficiency. American journal of therapeutics. 26 (1): e124–e132.
33. Ross CA, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. (2014). Modern Nutrition in Health and Disease. 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, MD, USA: 159–175.
34. Seluk MM, Kosachok MM, Lovkin IM, Seluk OV, Yavorska IS, Pylypenko MA. (2022). The use of a complex based on magnesium and potassium (Panzikor) on the course of arterial hypertension of I–II stage 1–2 degree with hypokalemia. Modern Pediatrics. Ukraine. 7 (127): 134–139. [Селюк ММ, Козачок ММ, Льовкін ІМ, Селюк ОВ, Яворська ІС, Пилипенко МА. (2022). Застосування комплексу на основі магнію та калію (Панцикор) на перебіг артеріальної гіпертензії I–II стадії 1–2-го ступеня з гіпокаліємією. Сучасна педіатрія. Україна. 7 (127): 134–139]. doi: 10.15574/SP.2022.127.134.
35. Song J, She J, Chen D, Pan F. (2020). Latest research advances on magnesium and magnesium alloys worldwide. Journal of Magnesium and Alloys. 8 (1): 1–41.
36. Suslyk HI, Lishchuk OZ. (2016). Stan makro- ta mikroelementnoho zabezpechennia u khvorykh na tsukrovyy diabet 2 typu z ozhyrinniam. Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny. (2): 140–140. [Суслик ГІ, Ліщук ОЗ. (2016). Стан макро-та мікроелементного забезпечення у хворих на цукровий діабет 2 типу з ожирінням. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. (2): 140–140].
37. Tang CF, Ding H, Jiao RQ, Wu XX, Kong LD. (2020). Possibility of magnesium supplementation for supportive treatment in patients with COVID-19. European Journal of Pharmacology. 886: 173546.
38. Vysochynal I, Kramarchuk VV, Yashkina TO. (2021). Postvirusnyi astenichnyi syndrom u ditei: chy potrebna dopomoha? Zdorov'e Rebenka. 16 (6): 425–434. [Височина ІЛ, Крамарчук ВВ, Яшкіна ТО. (2021). Поствірусний астенічний синдром у дітей: чи потрібна допомога? Здоров'я дитини. 16(6): 425–434].
39. Weaver CM. (2013). Potassium and health. Advances in Nutrition. 4 (3): 368S–377S.
40. World Health Organization. (2012). Guideline: potassium intake for adults and children. World Health Organization. URL:

Відомості про авторів:

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н, проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

Гишак Тетяна Віталіївна — д.мед.н, проф. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>.

Дмитришин Ольга Андріївна — асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-5550-7234>.

Дмитришин Богдана Ярославівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-2360-6609>.

Мика Марина Юріївна — зав. педіатричним відділенням КНП «Дитяча клінічна лікарня № 5 Святошинського району м. Києва». Адреса: м. Київ, бульв. Академіка Вернадського, 23.

Стаття надійшла до редакції 04.04.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.

UDC 616-091.8:576.368-089.843

A.M. Hilfanova¹, D.V. Zabara², O.V. Lysytsya³, A.V. Volkova³

Hematopoietic stem cell transplantation in patient with DOCK8 deficiency: Ukrainian experience

¹European Medical School, International European University, Kyiv, Ukraine

²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

³National Pediatric Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 97-101. doi 10.15574/SP.2023.133.97

For citation: Hilfanova AM, Zabara DV, Lysytsya OV, Volkova AV. (2023). Hematopoietic stem cell transplantation in patient with DOCK8 deficiency: Ukrainian experience. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 97-101. doi 10.15574/SP.2023.133.97.

Dedicator of Cytokines 8 (DOCK8) deficiency is a combined immunodeficiency that exemplifies the broad clinical features of primary immunodeficiencies (PIDs), extending beyond recurrent infections including atopy, autoimmunity, and cancer.

Purpose — to describe the natural course of hyper-IgE syndrome (HIES) disease in an 8-year-old boy and his path to diagnosis, as well as our first local history of conservative treatment for 6 months. In particular, we describe the effectiveness of omalizumab, and the application of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with follow-up.

Clinical case. The 8-year-old boy presented with severe eczema and an involvement of the whole surface of the body. Infectious syndrome manifested from the age of 4 months in a form of recurrent respiratory infections. Over the next few years, the child suffered from life-threatening infections with high serum IgE (>3000 IU/ml). The examination revealed a cushingoid constitution, flat-valgus feet, and dysmorphic features. Therefore, HIES was suspected.

Genetic studies have confirmed the diagnosis by detecting a pathogenic homozygous mutation in the DOCK8 gene (Deletion Exons 2–46). We decided to use a humanized monoclonal anti-IgE antibody (off-label) to control the skin syndrome rather than systemic steroids. A significant improvement in skin condition, a decrease in eosinophils, and IgE were observed. Allogeneic stem cell transplantation of hematopoietic cells (HSCT) derived from peripheral blood of an human leukocyte antigen (HLA) — identical sibling donor was performed. The donor had a pathogenic mutation identical to the recipient in the DOCK8 gene but in a heterozygous state. Our data and treatment approach may be clinically useful as a diagnostic and treatment approach to HIES.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: DOCK8 deficiency, primary immunodeficiency, hyper-IgE-syndrome.

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин у пацієнта з дефіцитом ДОСК8: український досвід

A.M. Гільфанова¹, Д.В. Забара², О.В. Лисиця³, А.В. Волкова³

¹Європейська медична школа, Міжнародний європейський університет, м. Київ, Україна

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

³Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Дефіцит DOCK8 (від. англ. *Dedicator of Cytokines 8*) молекули — це комбінований імунodefіцит із широким спектром клінічних проявів — від рецидивних інфекцій, atopії до аутоімунних захворювань та онкології.

Мета — описати природний перебіг синдрому гіпер-IgE, викликаного дефіцитом DOCK8-молекули, у 8-річного хлопчика та шлях до встановлення діагнозу, а також нашу першу локальну історію консервативного лікування протягом 6 місяців.

Зокрема, описано ефективність омалізумабу та застосування алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин із подальшим спостереженням.

Клінічний випадок. 8-річний хлопчик звернувся з тяжкою формою екземи, яка охопила всю поверхню тіла. Інфекційний синдром проявлявся з 4-місячного віку у вигляді рецидивних респіраторних інфекцій. Протягом наступних кількох років дитина перенесла небезпечні для життя інфекції з високим рівнем сироваткового IgE (>3000 МО/мл). Під час обстеження виявлено кушингоїдну конституцію, плосковальгусні стопи та дисморфічні ознаки, що дало змогу запідозрити синдром гіпер-IgE.

Генетичні дослідження підтвердили діагноз, виявивши патогенну гомозиготну мутацію в гені DOCK8 (делеція екзонів 2–46). Вирішено використовувати гуманізовані моноклональні анти-IgE-антитіла (off-label) для контролю шкірного синдрому замість системних стероїдів. Спостерігалось значне поліпшення стану шкіри, зменшення кількості еозинофілів та IgE. Проведено алогенну трансплантацію стовбурових гемопоетичних клітин, отриманих із периферичної крові HLA (від. англ. *human leukocyte antigen*) — ідентичного донора-сиблінга. Донор мав патогенну мутацію в гені DOCK8, ідентичну реципієнту, але в гетерозиготному стані.

Отримані нами дані та підхід до лікування можуть бути клінічно корисними як діагностичний та лікувальний підхід до синдромів гіпер-IgE. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфліктів інтересів.

Ключові слова: дефіцит DOCK8, первинний імунodefіцит, гіпер-IgE-синдром.

Introduction

Autosomal recessive (AR) HIES is a primary immunodeficiency that originates from a mutation in the DOCK8 gene.

DOCK8 deficiency impairs immune cell migration, their function and survival. It impacts both innate and adaptive immune responses. Clinically, DOCK8 deficiency is representative of allergic inflammation as well as susceptibility to infections,

autoimmunity, and malignancy [2]. Treatment is generally unsatisfactory, with exception of HSCT, which may be curative.

The National Register of Primary Immunodeficiencies of Ukraine, which has been running since 1995, has only 2 cases of DOCK8 deficiency. The first patient is a 16-year-old male with a history of severe fungal infection and neuroblastoma who underwent allogeneic HSCT from an unrelated donor in Italy at the age of 11 [4]. Here we report a case of another patient presenting with severe eczema, atopy, and recurrent skin infections since the first months of his life. The diagnosis of the AR HIES was established at the age of 7 with a positive DOCK8 genetic test. The patient underwent hematopoietic stem cell transplantation, with a complete remission of various manifestations.

The **purpose** of the case report — to describe the natural course of the HIES in an 8-year-old boy and his path to diagnosis, as well as our first local history of conservative treatment for 6 months, in particular the effectiveness of omalizumab, and the application of allogeneic HSCT with follow-up.

Case presentation

A 8-year-old boy presented with severe eczema and a total involvement of the body surface (Fig. 1). He was born from a third normal pregnancy from non-consanguineous marriage and has two healthy siblings. The patient suffered from the birth: swelling of eyelids was noted in the first two weeks of his life which was later accompanied by atopic dermatitis and complicated by a bacterial-fungal infec-

tion. He had been receiving systemic glucocorticoids for a long time to treat eczema. The infectious syndrome manifested from the age of 4 months in a form of recurrent respiratory infections. In the first year of his life it was represented by oral candidiasis and diarrhea (5 months), pneumonia (7 months), aphthous stomatitis, bilateral acute otitis media (9 months) and acute toxic hepatitis (10 months). Over the next few years, the child suffered from life-threatening infections: sepsis, Kaposi eczema, intestinal bleeding (4 years), staphylococcal sepsis (5 years), severe bilateral pneumonia, and reactive polyarthritis (6 years). Allergic symptoms other than eczema manifested as well, such as multiple sensitizations to food allergens (cow's milk protein, gluten of cereals, casein, etc.) and seasonal allergic rhinitis with high serum IgE (>3000 IU/ml). The boy received transfusions of plasma, erythrocyte mass, and intravenous immunoglobulin (IVIg). BCG vaccination (the only one the patient received) didn't have complications.

On examination the patient has a short stature, a Cushingian constitution, flat-valgus feet and dysmorphic features: dysplastic ears, short nose, large, folded tongue, and coarse facial features. The severe eczema manifested in the form of erythema with lichenization and excoriation, intense odor, itching and damage to 100% of the body surface. On the right ear, the auto-amputation of the earlobe was revealed. It was difficult for the child to open his mouth because of the radial acid-like cracks in the perioral region. Besides, perianal warts, scarring phimosis, nail dystrophy, dry dull hair, and both rows of teeth affected by caries were revealed (Figure 1).

The general condition of the child was severe, and it affected his psycho-emotional state (frequent crying, negativity, anxiety, insomnia) and significantly impaired the quality of his ability to move, play, learn as well as the mother's life (emotional burnout, anxiety, social isolation).

Based on the described phenotype, we suspected a HIES. Our patient demonstrated traits inherent in all HIES variants — autosomal dominant (facial dysmorphism, bone fractures), and autosomal recessive variants (warts, Kaposi eczema, food allergy).

The careful follow-up examinations revealed significant changes. The anemia of chronic inflammation, thrombocytosis, lymphopenia (670 cells/ μ l), eosinophilia (30% or 2010 cells/ μ l), and increased erythrocyte sedimentation rate (42 mm/h) were noted in the hemogram. The im-



Fig. 1. The general appearance of the patient and his skin before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Table 1

Results of the study of lymphocyte subpopulations by flow cytometry at the time of the initial examination of the patient

Cell population	%	Reference values, %	Cells/ μ l	Reference values, (cells/ μ l)
Whole blood cells	—	—	5807	4700–8000
Granulocytes	77.7	—	4511	—
Monocytes	3.63	—	211	—
Lymphocytes	18.68	35–55	1085	1100–5900
T lymphocytes (CD3+)	62.4	60–76	677*	1200–2600
Activated (HLA-DR+)	36.3*	<15	246	—
NKT (CD3+CD56+)	1.2	<12	8	—
CD4+CD8+	1.2	<5	8	—
CD4-CD8-	5.3	<5	36	—
T-helpers (CD3+CD4+)	25.66	31–47	278*	650–1500
Activated (HLA-DR+)	47.81*	3–13	133.10	40–120
T-cytotoxics (CD3+CD8+)	39.47	18–35	428	370–1100
Activated (HLA-DR+)	65.77	6–29	281.61	40–270
CD4+/CD8+		0.65*		1.0–2.5
B-lymphocytes (CD19+)	21.53	13–27	234*	270–860
-B1A (CD5+)	27.90*	<20		65.15
Natural Killer lymphocytes (CD3-CD16+56+)	15.76	4–17	171	100–480
Immunoglobulins				Reference values
IgA, g/L		5.16*		0.6–2.4
IgM, g/L		0.41		0.5–2.1
IgG, g/L		14.74		5.7–14.1
IgE, IU/ml		16000*		—

Note: * — data is outside the normal range.

munologic evaluation at the time showed CD4 lymphopenia, a slight decrease in B lymphocytes, activation of T lymphocytes, extremely high immunoglobulin E, and increased immunoglobulins A and G (Table 1).

Laboratory and instrumental studies revealed a delay in physical development (bone age 2.5 years), somatogenic nanism (reduced insulin-like growth factor 1(IGF-1) — 38.9 ng/ml), hypocalcemia, hypophosphatemia, hyperparathyroidism, elevated markers of osteoporosis and changes on X-ray: osteoporosis, consolidated spontaneous fracture of the elbow bone of the right hand, reduction of bone mineral density, goiter with hypothyroidism. Furthermore, pancreatic insufficiency (steatorrhea, mild steatorrhea type 3, reduction in fecal elastase), prediabetes (reduced C-peptide and insulin), and hypoalbuminemia (29.2 g/l) were noted. The microbiological analysis of the skin revealed a bacterial (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) and fungal (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*) colonization.

The genetic studies confirmed the diagnosis by detecting a pathogenic homozygous mutation in the DOCK8 gene (Deletion Exons 2–46). A monoallelic pathogenic variant in the LYST gene (c.9874G>T, p. Glu3292*) and variants with undetermined pathogenicity in the MAP3K14 (c.2615A>G, p. His872Arg) and RFX5 (c.892G>A, p. Gly298Ser) genes were also noted.

The child was treated in isolation at home and was examined by a doctor at the clinic every 2 weeks and several times a week by telephone.

The management was as follows: avoiding isolation (risk of photodermatitis and cancer), nutritional support, elimination diet, replacement therapy for pancreatic insufficiency (pancreatic enzymes) and hypothyroidism (L-thyroxine 25 mg/day), correction of the deficiency of fat-



Fig. 2. The patient after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, day +190

soluble vitamins A, D, E, iron, calcium, daily baths (2–3 times), skin care. Thanks to this approach, the severity of osteopenic syndrome has been reduced in 6 months. The therapy with H1-histamine receptor blockers (ketotifen, levocetirizine) had little effect. The chemoprophylaxis with antibiotics (cefuroxime, co-trimoxazole, cephalexin, ciprofloxacin) and antifungal drugs (fluconazole, itraconazole) improved skin condition but did not prevent pneumonia. IVIg 500 mg/kg was given every 4 weeks during the oral cavity sanitation.

We decided to use the humanized monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (off-label) rather than systemic steroids to control the skin syndrome. Immediately after 5 doses (150 mg subcutaneously every 2 weeks) of Omalizumab, we observed a significant improvement in skin condition, a decrease in eosinophils, and immunoglobulin E. However, one month after stopping therapy, the skin condition worsened again.

The allogeneic HSCT derived from peripheral blood of an HLA-identical sibling donor (an older brother) was performed in August 2019 at the age of 7 years and 14 days. The donor had a pathogenic mutation identical to the recipient in the DOCK8 gene but in a heterozygous state. The prophylaxis of graft-versus-host disease (GVHD) was performed with cyclosporine and methotrexate. The platelet engraftment was recorded on day 12, erythrocytes on day 17, neutrophils on day 19. The infectious complications were manifested only in the form of candidiasis of the inguinal areas. On day 12, there was a pre-graft syndrome, and on day 24, moderate GVHD. The last infusion of intravenous immunoglobulin occurred on day 164 after transplantation,

and complete discontinuation of immunosuppressive therapy on day 183.

The follow-up lasts 48 months after clinical diagnosis and 44 months after HSCT. No infectious episode or severe allergy was observed within 1 year after HSCT. The child was vaccinated against diphtheria, tetanus, pertussis, polio, pneumococcus, influenza, hepatitis B and Hib infection. 4 weeks after vaccination of 3 doses of Diphtheria, Tetanus, Pertussis (DTaP) vaccine levels of antibodies are more than 2 IU/ml to diphtheria and 4.5 IU/ml to tetanus toxoids.

One year after HSCT, the child's condition allowed him to start distance learning at school. For 17 months, there was a short-term dyspepsia syndrome and labial herpes (treated with acyclovir for 5 days). The condition of the skin and bones significantly improved, no signs of allergies were observed (Fig. 2)

We studied the prevalence of variants in the DOCK8 gene by examining 211 individuals unrelated to the proband. The prevalence of mutations was 10.14% (22/217). A large deletion (from 2 to 46 exons) was observed only in the proband, his mother, and two siblings (biological father was not examined, because true paternity was established only during HLA typing in search for related donor).

Discussion

The DOCK8 deficiency is a combined immunodeficiency, which was initially described as an AR HIES. It's common knowledge that, unlike the autosomal dominant (AD) HIES caused by loss of function mutations in STAT3, DOCK8 deficiency

Table 2

Clinical phenotype of a patient

Disease characteristics	AD-HIES	AR-HIES	Patient
Gene	STAT3	DOCK8	DOCK8
Discovered in	1966	2009	2012
Newborn rash	+++	+	swelling of the eyelids
Eczema	++++	++++	++++
Repeated abscesses of the skin	+++	++	+
Otosinopulmonary infections	++++	++++	++
Mucocutaneous candidiasis	+++	++	++
Pneumatocele	+	–	–
Facial dysmorphism	+++	–	+
Hypermobility of joints	+++	+	–
Preserved milk teeth	++++	+	–
Bone fractures	+++	+	+
Severe / recurrent viral infections (HSV, VZV, HPV, MC)	+	+++++	+++++
Food allergy, asthma, anaphylaxis	+	+++	++
Autoimmunity (cytopenias, vasculitis)	–	+	–
Encephalitis, cerebral vasculitis	–	+	–
Squamous cell carcinoma and lymphoma	–	++	–

cy lacks the osseous and connective tissue defects that are prominent within the described phenotype of AD-HIES [6]. In our case, the patient demonstrated traits inherent to all HIES variants — AD (facial dysmorphism, bone fractures, milk tooth retention), and AR variants (warts, Kaposi eczema, food allergy), (Table 2).

Given the severe skin syndrome in the child with osteoporosis, it was decided to use omalizumab before HSCT. We have relied on the experience of colleagues in the treatment of patients with severe refractory atopic dermatitis and significantly elevated serum IgE [5,7], with HIES [1], as well as our own experience of treating a female with a hyper-IgE-like syndrome due to a new monoallelic mutation in the DOCK8 gene [3]. We evaluated the good efficacy and safety of omalizumab, but due to the painful sensations of subcutaneous injections, the patient's low adherence to treatment was noted. We noted that within 2–4 weeks after its discontinuation, the skin condition, eosinophil level, and IgE were almost back to baseline.

Both Ukrainian cases have similar features: in the first case the clinical diagnosis was established at the age of 6 years, the leading manifestations at the time of diagnosis were severe persistent atopic dermatitis, manifested from the age of 1 month, an infectious syndrome

represented by severe bacterial infections. Given the presence of skin mucous candidiasis from the age of 5 months and the experience of monitoring the first patient who developed severe resistant aspergillosis, we prescribed an antifungal drug for the primary prevention of aspergillosis — itraconazole at a dose of 3 mg/kg daily. With the introduction of aggressive antibiotic therapy with antistaphylococcal activity, administration of itraconazole, and intravenous immunoglobulin (IVIG) we were able to avoid the development of severe episodes of infection and the formation of chronic foci of infection. All this and the presence of a fully compatible donor enabled us to carry out the successful treatment with bone marrow transplantation 6 months after the diagnosis.

Conclusions

Severe eczema may be the earliest and most significant sign of PIDs. We have shown, that the overlap between different HIES variants is possible. Anti-IgE antibodies can help reduce eczema in patients before bone marrow transplantation without the risk of osteoporosis. Our data and therapeutic approach may be clinically useful as the diagnostic and treatment approach for HIES.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Alonso-Bello CD, Jiménez-Martínez M del C, Vargas-Camaño ME et al. (2019). Partial and Transient Clinical Response to Omalizumab in IL-21-Induced Low STAT3-Phosphorylation on Hyper-IgE Syndrome. *Case Reports Immunol*: 1–5. doi: 10.1155/2019/6357256.
2. Biggs KM, Keles S, Chatila TA. (2017, Aug). DOCK8 deficiency: Insights into pathophysiology, clinical features and management *Clin Immunol*. 181: 75–82. doi: 10.1016/j.clim.2017.06.003.
3. Osypchuk DV, Hilfanova AM. (2020). Hyper IgE syndrome associated with novel DOCK8 heterozygous mutation: a case report. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 1 (105): 63–65. doi: 10.15574/sp.2020.105.63.
4. Romanyszyn Y, Kostyuchenko L. (2020). Recurrent Mucocutaneous Aspergillosis in Dock8-Deficient Patient. *Acad J Ped Neonatol*. 8 (5): 64–67. doi: 10.19080/AJPN.2020.08.555802.
5. Song C, Das P. (2018). Omalizumab Improves Severe Atopic Dermatitis With Very High Ige. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 121 (5): S130. doi: 10.1016/j.anai.2018.09.431.
6. Su HC, Jing H, Angelus P, Freeman AF. (2019). Insights into immunity from clinical and basic science studies of DOCK8 immunodeficiency syndrome. *Immunol Rev*. 287 (1): 9–19. doi: 10.1111/imr.12723.
7. Switlyk SA, Taylor AL, Gaertner EM. (2017). Severe refractory atopic dermatitis with elevated serum ige treated with omalizumab. *Cutis*. 99 (4): E6–E8.

Відомості про авторів:

Гільфанова Анна Михайлівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Європейської медичної школи Міжнародного Європейського університету. Адреса: м. Київ, просп. Академіка Глушкова, 42 В. <https://orcid.org/0000-0002-2541-0327>.

Забара Дарія Віталіївна — к.біол.н., н.с. лабораторії імунології ДУ «ІПАГ імені академ. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 483-62-16. <https://orcid.org/0000-0003-4418-7818>.

Лисиця Олександр Володимирович — зав. відділення трансплантації кісткового мозку НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1; тел. +38 (044) 290-27-30.

Волкова Аліна Вікторівна — лікар відділення трансплантації кісткового мозку НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1; тел. +38 (044) 290-27-30.

Стаття надійшла до редакції 26.05.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.

Т.В. Починок, Т.І. Лутай, Н.І. Горобець

Складнощі діагностики в дебюті системного червоного вовчака в дітей

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 102-109. doi 10.15574/SP.2023.133.102

For citation: Pochynok TV, Lutai TI, Gorobets NI. (2023). Diagnostic complications in the debut of systemic lupus erythematosus in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 102-109. doi 10.15574/SP.2023.133.102.

Системний червоний вовчак (СЧВ) є автоімунним мультисистемним захворюванням, яке перебігає в дітей тяжче, ніж у дорослих. Смертність пацієнтів зі СЧВ без лікування сягає 95,3% протягом перших 5 років від початку хвороби. Частіше СЧВ розвивається в осіб жіночої статі. Співвідношення між дівчатками та хлопчиками, що захворіли на СЧВ у препубертатному віці, приблизно складає 4,5:1 — 5:1, а в пубертатному віці — 9:1 — 10:1.

Мета — на основі клінічного спостереження показати складнощі діагностики та лікування в дебюті СЧВ у дітей.

Клінічний випадок. Дитина 16-літнього віку перебувала на лікуванні в дитячому відділенні Дорожньої лікарні № 1 з діагнозом «Гострий гломерулонефрит із провідним неповним нефротичним синдромом, гематурією, гіпертензією, тубулоінтерстиціальним компонентом; період розгорнутих клінічних проявів, з порушенням функції нирок. Постазотемічна анемія. Вторинна мієлосупресія». Госпіталізована зі скаргами на набряки ніг, обличчя, зміни аналізів сечі (протеїнурія — 1,65 г/добу, лейкоцитурія — 45–50 у полі зору, еритроцитурія — 35–40–50 у полі зору). Вважала себе хворою, коли помітила набряклість гомілковостопних суглобів. За три тижні до госпіталізації перенесла гострий фарингіт (титр антистрептолізину О — негативний). Алергологічний анамнез не обтяжений. У 6 років — вітряна віспа. Дитині призначена кортикостероїдна терапія (преднізолон — 50 мг/добу), на тлі якої на 4-му тижні лікування рівень креатиніну нормалізувався, але зберігалися гіпопротеїнемія, підвищений холестерин та протеїнурія, що свідчило про відсутність ефекту від цієї терапії. Додана цитостатична терапія (лейкеран — 8 мг/добу (протягом 3 тижнів); 4 мг/добу (протягом 3 тижнів)). Незважаючи на комплексну терапію, у дитини через півроку розвинувся повний нефротичний синдром, ниркова недостатність. Під час обстеження пацієнтки виявлені антинуклеарні антитіла в титрі >80, що дало змогу підрахувати бали додаткових критеріїв (17 балів) відповідно до діагностичних критеріїв СЧВ запропонованих Європейською антиревматичною лігою (EULAR) та Американською колегією ревматологів (ACR), 2019. Встановлено діагноз «СЧВ. Люпус-нефрит (ЛН), нефротичний синдром, період розгорнутих клінічних проявів. Артеріальна гіпертензія; анемія І ст. тяжкості; азотемія; 2–3-й ступінь активності патологічного процесу».

Висновки. СЧВ у дітей має складнощі встановлення діагнозу, особливо за відсутності клінічного поліморфізму та системності уражень. Доцільно використовувати в діагностиці критерії, запропоновані EULAR і ACR, 2019, які є найбільш чутливими та специфічними. Лікування пацієнтів з ЛН є індивідуалізованим; застосування різних схем лікування залежить від тяжкості патологічного процесу. Рання діагностика ураження нирок при СЧВ з використанням критеріїв, запропонованих EULAR та ACR, 2019, і біопсії сприятиме своєчасному визначенню тактики й стратегії ведення дитини та поліпшенню прогнозу ЛН.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфліктів інтересів.

Ключові слова: діти, люпус-нефрит, ниркова недостатність, системний червоний вовчак.

Diagnostic complications in the debut of systemic lupus erythematosus in children

T.V. Pochynok, T.I. Lutai, N.I. Gorobets

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune multisystem disease that is more severe in children than in adults. The mortality of patients with SLE without treatment reaches 95.3% during the first 5 years from the onset of the disease. SLE develops more often in women. The ratio between girls and boys affected by SLE in prepubertal age is approximately 4.5:1 — 5:1, and in pubertal age — 9:1 — 10:1.

Purpose — to show, on the basis of clinical observation, the difficulties of diagnosis and treatment in the debut of SLE in children.

Clinical case. A 16-year-old child was treated in the children's department of Road Hospital No. 1 with a diagnosis of «acute glomerulonephritis with leading incomplete nephrotic syndrome, hematuria, hypertension, tubulointerstitial component; a period of extensive clinical manifestations, with impaired kidney function. Postazotemic anemia. Secondary myelosuppression». She was admitted with complaints of swelling of the legs and face, changes in urine tests (proteinuria 1.65 g/day, leukocyturia 45–50 in the field of vision, erythrocyturia 35–40–50 in the field of vision). She considered herself sick when she noticed swelling of the ankle joints. Three weeks before admission to the hospital, she suffered acute pharyngitis (negative antistreptolysin O titer). Allergological history is not burdensome. At 6 years old — chicken pox. The child was prescribed corticosteroid therapy (prednisolone 50 mg/day), against the background of which, in the 4th week, the creatinine level normalized, but hypoproteinemia, elevated cholesterol, and proteinuria persisted, which indicated the lack of effect from CS therapy. Cytostatic therapy was started (leukeran — 8 mg/day (3 weeks); 4 mg/day — 3 weeks). Despite complex therapy, the child developed complete nephrotic syndrome, kidney failure six months later. During the examination of the patient, antinuclear antibodies with a titer >80 were detected, which gave rise to the calculation of additional criteria points (17 points) in accordance with the diagnostic criteria for SLE proposed by the European Antirheumatic League (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR), 2019. A diagnosis was made: SLE. Lupus nephritis, nephrotic syndrome,

period of extensive clinical manifestations. Arterial hypertension; anemia I st. severity; azotemia; 2–3 degree of activity of the pathological process.

Conclusions. SLE in children is difficult to diagnose, especially in the absence of clinical polymorphism and systemic lesions. It is advisable to use the criteria proposed by EULAR and ACR, 2019, which are the most sensitive and specific in diagnosis. Treatment of patients with LN is individualized; the use of different treatment schemes depends on the severity of the pathological process. Early diagnosis of kidney damage in SLE using the criteria proposed by EULAR and ACR, 2019, and biopsy will contribute to the timely determination of the tactics and strategy of the child's management, and improve the prognosis of Lupus nephritis.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, lupus nephritis, renal failure, systemic lupus erythematosus.

Вступ

Системний червоний вовчак (СЧВ) — це системне автоімунне захворювання невідомої етіології, патогенетично пов'язане з такими порушеннями імунорегуляції, яке спричиняє гіперпродукцію широкого спектра органонеспецифічних антитіл до різних компонентів ядра (антинуклеарних антитіл та антитіл до двоспиральної ДНК) та імунних комплексів, що викликають імунотоксичне ушкодження тканин і порушення функцій внутрішніх органів [1,4].

Захворювання на СЧВ у пацієнтів дитячого віку зазвичай перебігає тяжче, ніж у дорослих. Якщо не лікувати дітей із СЧВ, то рівень смертності сягає 95,3% протягом перших 5 років від початку хвороби [11].

Діагноз СЧВ встановлюється за критеріями, запропонованими Європейською антиревматичною лігою (EULAR) та Американською колегією ревматологів (ACR). Ці критерії включають наявність у пацієнта антинуклеарних антитіл у титрі 1:80 та більше (початковий критерій діагностики). І якщо є такий критерій, то розглядаються додаткові клінічні та лабораторні критерії та підраховуються бали, за наявності від 10 балів діагноз класифікується як СЧВ [2].

У середньому СЧВ діагностується від 0,36 до 2,5 випадку на 100 000 населення. Частіше захворювання починається в 12-літньому

віці. Діти віком до 5 років на СЧВ практично не хворіють. Співвідношення випадків захворювання серед дітей становить від 4,5:1 до 5:1 (жіноча стать : чоловіча), порівнюючи з дорослою популяцією — від 9:1 до 10:1 [3].

Залучення нирок при СЧВ як у дітей, так і в дорослих є найтяжчим проявом хвороби, що нерідко призводить до смертельних наслідків. Нефрити розвиваються від 20% до 75% у дітей із СЧВ, із подальшим прогресуванням від 18% до 50% порівняно з дорослими, у яких люпус-нефрит (ЛН) зустрічається від 34% до 48% [7].

Класифікація ЛН розроблена Міжнародною спільнотою нефрологів та спільнотою патології нирок у 2003 році. В основу класифікації ЛН покладена біопсія нирки з подальшим гістологічним дослідженням за допомогою світлової та електронної мікроскопії (табл.) [6].

Зазвичай клінічна симптоматика ЛН відповідає гістологічній картині. Проте бувають випадки, коли тяжкий ЛН має мінімальні клінічні та лабораторні прояви і навпаки.

Клінічна картина ЛН можна бути представлена такими синдромами:

1. Ізольована асимптоматична гематурія та/або не нефротична протеїнурія; як правило, відповідає II класу ЛН, проте іноді може спостерігатися при інших класах, особливо коли біопсія проведена після кількомісячної імуносупресивної терапії.

Таблиця

Класифікація люпус-нефриту (Міжнародною спільнотою нефрологів / спільнотою патології нирок, 2003 рік)

Клас	Тип люпус-нефриту
I	Мінімальний мезангіальний ЛН
II	Мезангіальний проліферативний ЛН
III	Вогнищевий ЛН (<50% клубочків) III (A): гостре ураження III (A/C): гостре та хронічне ураження III (C): хронічне ураження
IV	Дифузний ЛН (≥50% клубочків) Дифузний сегментарний (IV-S) або тотальний (IV-G) ЛН
V	Мембранозний ЛН
VI	Поширений склерозуючий ЛН (≥90% повністю склерозованих клубочків без залишкової активності)

2. Гострий нефритичний синдром: присутня гематурія (макроскопічна та мікроскопічна), частіше супроводжується гіпертензією та протеїнурією — від мінімальної до нефротичної. Наявність гіпертензії вказує на тяжкий перебіг процесу (проліферативний — дифузний ЛН або хронічна хвороба нирки). Гострий нефритичний синдром відповідає гістологічній картині III та IV класів за класифікацією 2003 року). Гострий нефритичний синдром може починатися з макроскопічної гематурії, проте не завжди спостерігається в дітей із СЧВ. Коли макрогематурія маніфестує а пацієнта з СЧВ, слід запідозрити інші патологічні стани, зокрема тромбоз ренальних вен (як ускладнення нефротичного синдрому або антифосфоліпідного синдрому), тромботична мікроангіопатія, дефіцит протромбіну тощо.

3. Нефротичний синдром: проявляється масивною протеїнурією понад 2,5 г/добу, гіперліпідемією, гіпоальбумінемією, набряками. Відповідає V класу за класифікацією 2003 року, проте III та IV класи теж можуть бути присутніми при нефротичному синдромі.

4. Хронічна хвороба нирки (ХХН): проявляється персистуючим підвищенням сироваткового креатиніну або зниженням фільтрації клубочків нирок. При ХХН у дітей спостерігається артеріальна гіпертензія, анемія, азотемія, метаболічна хвороба кісток. ХХН гістологічно відповідає VI класу за класифікацією 2003 року, хоча V клас теж може бути виявлений [2].

Рання діагностика ЛН у дітей мінімізує ризик прогресування хвороби. АСР рекомендує використовувати такі показання для проведення біопсії нирки в дітей із СЧВ із метою виявлення початкових ознак ЛН: підвищення сироваткового креатиніну (за умови виключення іншої патології — сепсис, гіповолемія та ін.); протеїнурія від 1 г у добовій сечі, протеїнурія від 0,5 г у добовій сечі з гематурією або протеїнурія від 0,5 г у добовій сечі з циліндрами. Отже, прямими показаннями для біопсії нирки в дітей є нефротичний синдром, гострий нефритичний синдром та персистуюче підвищення показників креатиніну. Більш суперечливими щодо показань для біопсії нирки є рекомендації Європейських дитячих ревматологів, які включають легку, асимптоматичну гематурію та/або протеїнурію [7].

Показаннями для повторної біопсії в пацієнтів, що отримують терапію кортикостероїдами (КС) та імуносупресантами, є перси-

стуюча або наростаюча протеїнурія, погіршення функції нирок [8].

Слід зазначити, що формування ЛН у дітей від 80% до 90% відбувається в перший рік хвороби та нерідко буває першим та основним синдромом захворювання на СЧВ, особливо при первинно хронічному перебігу патологічного процесу, і створює «маску» СЧВ.

Мета дослідження — на основі клінічного спостереження показати складнощі діагностики та лікування в дебюті СЧВ у дітей.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Дівчинка Г., віком 16 років, студентка технікуму, перебувала на лікуванні в дитячому відділенні Дорожньої клінічної лікарні № 1 м. Києва з діагнозом «Гострий гломерулонефрит із провідним неповним нефротичним синдромом, гематурією, гіпертензією, тубулоінтерстиціальним компонентом; період розгорнутих клінічних проявів, із порушенням функції нирок. Постазотемічна анемія. Вторинна мієлосупресія».

Дитина надійшла до стаціонару зі скаргами на набряки ніг, обличчя, зміни аналізів сечі (протеїнурія — 1,65 г/добу, лейкоцитурія — 45–50 у полі зору, еритроцитурія — 35–40–50 у полі зору). Вважала себе хворою, коли помітила набряклість у ділянці гомілковостопних суглобів, а дослідження сечі виявило вищезазначені зміни. Встановлено, що за три тижні до госпіталізації до стаціонару дівчина перенесла гострий фарингіт, із приводу чого отримала місцеве лікування. Алергологічний анамнез не обтяжений. З перенесених захворювань відмітила вітряну віспу в 6-річному віці.

Об'єктивні дані на момент госпіталізації: стан середньої тяжкості; артеріальний тиск (АТ) — 120–130/80 мм рт. ст.; бліда, набряки на обличчі, гомілках, передній черевній стінці; носове дихання утруднене; при пальпації грудної клітки та перкусії легень зміни не виявлені, при аускультатії легень дихання везикулярне; при перкусії серця зміни не виявлені, тони серця ритмічні, звучні, частота серцевих скорочень 75 уд./хв; живіт м'який, доступний пальпації, печінка та селезінка не виступають із-під краю реберної дуги, відрізки кишечника без особливостей; сечовипускання вільне.

Діурез — 600 мл. Випорожнення нормальні. Маса тіла на момент госпіталізації — 54 кг.

Результати обстеження

Загальний аналіз крові: еритроцити (ер.) — $3,8 \times 10^{12}$ кл/л; гемоглобін (Hb) — 118 г/л; кольоровий показник (КП) — 0,97; лейкоцити — $5,5 \times 10^9$ кл/л; еозинофіли (е) — 1%; нейтрофіли палички (нп) — 9%; нейтрофіли сегменти (нс) — 57%; лімфоцити (л) — 28%; моноцити (м) — 6%; швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 30 мм/год (анемія нормохромна 1 ст., зсув лейкоцитарної формули вліво, прискорена ШОЕ).

Біохімічне дослідження крові: загальний білок — 43,8 г/л; альбуміни — 44%; глобуліни — 56%; $\alpha 1$ — 6%; $\alpha 2$ — 11%; β — 22%; γ — 17%; альбуміно-глобуліновий коефіцієнт (А/Г) — 0,79. Креатинін — 0,79 ммоль/л; сечовина — 7,1 ммоль/л; аланінамінотрансфераза (АЛТ) — 11 ммоль/л; аспартатамінотрансфераза (АСТ) — 19 ммоль/л; холестерин — 6,0 ммоль/л; глюкоза — 4,25 ммоль/л; калій — 3,6 ммоль/л; натрій — 137 ммоль/л; загальний білірубін — 17,7 мкмоль/л; антистрептолізин О — 200 од.; С-реактивний білок — негативний; реакція Васермана — негативна (гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія, гіперглобулінемія — підвищення $\alpha 1$ та $\alpha 2$ фракцій глобулінів; β -фракцій; зниження альбуміно-глобулінового показника).

Загальний аналіз сечі: питома вага — 1014 од.; білок — 1,65 г/л; ер. — 15–30 у полі зору; лейкоцити — 20–25–30 у полі зору; слиз; гіаліновіциліндри — 0–1 (протеїнурія, еритроцитурія, лейкоцитурія). Добова екскреція білка — 1,029 г/добу (підвищена добова екскреція білка).

Аналіз сечі за Зимницьким: питома вага — 1016–1022 од.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та нирок: печінка — +1 см, структура однорідна; жовчний міхур — гіпотонічний, стінка — 0,3 см, порожнина жовчного міхура вільна. Підшлункова залоза — контур нечіткий, структура однорідна, гіпоехогенна. Селезінка звичайної форми та розмірів, структурно не змінена. Права нирка: 12,6×5,2 см, паренхіма — 1,7 см. Ліва нирка: 13,9×6,1 см, паренхіма — 1,9 см. Ниркові порожнини не розширені (збільшення розмірів печінки, гіпотонічний жовчний міхур, підшлункова залоза гіпоехогенна, ехогенно — нирки без особливостей).

Електрокардіографія (ЕКГ): синусова аритмія; нормальне положення електричної осі серця.

ЕХО-кардіографія: скоротлива здатність міокарда задовільна (фракція викиду міокарда — 69%), додаткова хорда в порожнині лівого шлуночка (виявлена додаткова хорда лівого шлуночка).

Дитина консультована ЛОР-лікарем та окулістом: патології не виявлено.

Обґрунтування діагнозу та динаміка захворювання

За даними анамнезу та результатами обстеження, у дитини на момент госпіталізації до клініки відмічався гострий гломерулонефрит, період розгорнутих клінічних проявів без порушення функції нирок. Подальше динамічне спостереження за перебігом захворювання упродовж 2 тижнів свідчило про наростання набрякового синдрому, що підтверджено збільшенням маси тіла дитини (з 54 кг до 57 кг); гіпертензією в межах 130/80 мм рт. ст.; збереженням гіпопротеїнемії; незначною гіперхолестеринемією, добовою протеїнурією в межах 1 г/добу; лейкоцитурією та еритроцитурією; порушенням азотвидільної функції нирок, а у подальшому — і концентраційної.

Такий розвиток подій став обґрунтуванням для трактування провідного клінічного синдрому, як неповного нефротичного з еритроцитурією та гіпертензією, з тубулоінтерстиціальним компонентом, порушенням функції нирок, та для призначення патогенетичної терапії — КС (преднізолон — 50 мг/добу) на тлі базисної та симптоматичної терапії (амоксил, лазикс, верошпірон внутрішньом'язово; внутрішньовенно), після того, як прояви набрякового синдрому були ліквідовані, дитина почала отримувати верошпірон. Крім того, вона приймала дипіридамоп та еналоприн — 5 мг двічі на добу.

Упродовж 2 тижнів із моменту застосування КС у дитини відмічалася збільшення ступеня азотемії до максимальної — 0,178 ммоль/л, з подальшим зниженням рівня креатиніну та сечовини до нормальних показників на 4 тижні від початку лікування КС. Отже, порушення функції нирок можна розцінити як прояв ниркової недостатності гострого періоду, обумовленого тубулоінтерстиціальним компонентом, неспецифічним запаленням кортикальних відділів нирок.

Водночас відмічалася збільшення рівня холестерину в крові та білка в добовій сечі (до 1,98 г/добу), зберігалася гіпопротеїнемія, гіпертензія на четвертому тижні від почат-

ку лікування КС, що вказувало на відсутність ефекту від КС у лікуванні неповного нефротичного синдрому на цьому етапі терапії.

Під час лікування провели корекцію дози преднізолону в бік зменшення максимальної дози з 50 мг/добу до 40 мг/добу та подовження застосування препарату до 6 тижнів. На 5–6-му тижнях лікування КС намітилася тенденція до зниження рівня білка в добовій сечі (0,66 г/добу — 0,33 г/добу).

Враховуючи виявлену гормонорезистентність, курс лікування максимальними дозами преднізолону обмежили 6 тижнями, і на тлі зниження дози КС та переходу на циклове лікування додали цитостатичну терапію (лейкеран — 8 мг/добу). До третього тижня лікування лейкераном протеїнурія стабілізувалась у межах 0,33 г/добу; лейкоцитурія — 10–12 у полі зору; еритроцитурія — 10–15–20 у полі зору; нормалізувався АТ.

На третьому тижні цитостатичної терапії розвинулася вторинна мієлосупресія, у зв'язку з чим лейкеран тимчасово відмінили, а циклове призначення преднізолону (20 мг/добу) замінили на короткий непереривний курс (20 мг/добу).

Після нормалізації рівня лейкоцитів у крові терапію лейкераном продовжили в дозі 4 мг/добу (половина від максимальної дози лейкерану — 8 мг/добу) щоденно на тлі перериваного курсу преднізолону в дозі 20 мг/добу через день, а далі — 17,5 мг/добу через день.

До шостого тижня лікування лейкераном на тлі альтернативного курсу преднізолону у дозі 17,5 мг/добу досягнули часткової клініко-лабораторної ремісії неповного нефротичного синдрому з еритроцитурією. Нормалізувався АТ, а також показники сечовини, креатиніну, холестерину; не було набряків; підвищився рівень загального білка крові (50 г/л). Водночас у дитини зберігався мінімальний сечовий синдром, про що засвідчило обстеження перед випискою зі стаціонару.

Загальний аналіз крові: ер. — $3,0 \times 10^{12}$ кл/л; Нb — 94 г/л; КР — 0,94; (анізоцитоз); лейкоцити — $3,7 \times 10^9$ кл/л: е — 4%; нп — 8%; нс — 56%; л — 26%; м — 6%; тромбоцити — 270×10^9 кл/л; ШОЕ — 20 мм/год (анемія нормохромна 1 ст., анізоцитоз; лейкопенія, зсув лейкоцитарної формули вліво; прискорена ШОЕ).

Біохімічне дослідження крові: загальний білок — 50 г/л; креатинін — 0,074 ммоль/л; сечовина — 4,0 ммоль/л; АЛТ — 16 ммоль/л;

АСТ — 18 ммоль/л; холестерин — 4,2 ммоль/л; глюкоза — 4,5 ммоль/л; загальний білірубін — 5,2 мкмоль/л (гіпопротеїнемія).

Загальний аналіз сечі: питома вага — 1018 од.; білок — 0,33 г/л; ер. — 18–20 у полі зору; лейкоцити — 10–12 у полі зору; гіалінові циліндри — 0–1 (протеїнурія, еритроцитурія, лейкоцитурія).

Добова екскреція білка — 0,33 г/добу (норма).

Аналіз сечі за Нечипоренком: лейкоцити — 3×10^6 од.; ер. — 5×10^6 од. (підвищення рівня лейкоцитів та еритроцитів у середній порції сечі).

Аналіз сечі за Зимницьким: питома вага — 1012–1018 од. (норма).

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та нирок: печінка — +1 см, структура однорідна, жовчний міхур (8,3×2,7 см) гіпотонічний, стінка — 0,5 см, порожнина жовчного міхура вільна. Підшлункова залоза — контур нечіткий, структура однорідна, гіпоехогенна. Селезінка звичайної форми та розмірів, структурно не змінена. Права нирка: 10,8×4,7 см, паренхіма — 1,7 см, дещо ущільнена. Ліва нирка: 11,3×5,0 см, паренхіма — 1,8 см, ущільнена. Ниркові порожнини не розширені (збільшення розмірів печінки, гіпотонічний жовчний міхур, підшлункова залоза гіпоехогенна, паренхіма нирок ущільнена, зменшення розмірів нирок порівняно з обстеженням на момент госпіталізації).

ЕКГ: синусова аритмія; нормальне положення електричної осі серця; незначні зміни в міокарді.

Дитина консультована ЛОР-лікарем та окулістом: патології не виявлено.

Консультована також професором Київського науково-дослідного інституту урології та нефрології, доктором медичних наук Багдасаровою І.В.

Схема патогенетичної терапії:

1. Преднізолон *per os* в дозі 50 мг на добу з 23.10.2020 по 25.11.2020; — 40 мг на добу з 26.11.2020 до 11.12.2020; з 12.12.2020 зниження дози преднізолону до 20 мг на добу; з 23.12.2020 — циклове лікування преднізолоном в дозі 20 мг на добу через день.
2. Лейкеран *per os* в дозі 8 мг на добу з 19.12.2020 по 6.01.2021; у зв'язку з лейкопенією лейкеран був відмінений включно до 12.01.2021; з 12.01.2021 по 15.02.2021 дитина отримувала дозу лейкерана 4 мг на добу.

Симптоматична терапія: дипіридамолом щоденно упродовж курсу лікування в стаціонарі.

Побічні дії терапії: вторинна мієлосупресія; симптоми гіперкортицизму в період лікування максимальними дозами ГК.

Дитина виписана з рекомендаціями:

- диспансерного спостереження нефролога та дільничного лікаря;
- продовження лікування преднізолоном у дозі 17,5 мг/добу через день до 14.03.2021 з подальшим зниженням дозування на 2,5 мг кожні 6 тижнів;
- продовження лікування лейкераном у дозі 4 мг/добу до 25.02.2021 з подальшим зниженням дози до 2 мг/добу;
- симптоматична терапія: еналоприл у дозі 5 мг 2 рази/добу; дипіридамол упродовж 1 місяця; контроль АТ.
- загальний аналіз сечі — 1 раз на тиждень після виписки упродовж 1 місяця, далі — 1 раз на 2 тижні; загальний аналіз крові — 1 раз на тиждень із підрахунком кількості лейкоцитів та формули крові, тромбоцитів; біохімічні дослідження крові (загальний білок, білкові фракції, трансамінази, глюкоза, холестерин) — 1 раз на місяць.

Незважаючи на підтримувальну терапію КС і цитостатиками, у дитини через півроку розвинувся повний нефротичний синдром із набряками, артеріальною гіпертензією, гіпопротеїнемією, гіперхолістеринемією, масивною протеїнурією, лейкоцитурією, еритроцитурією, порушенням азотвидільної функції нирок. У загальному аналізі крові спостерігалися анемія, лейкопенія, прискорена ШОЕ. Виявлено антинуклеарні антитіла та антитіла до двоспіральної ДНК у високих титрах. Враховуючи дані анамнезу, клінічних та лабораторних обстежень дитині встановлено діагноз «СЧВ. Люпус-нефрит (нефротичний варіант із порушенням азотвидільної функції нирок), гострий перебіг, 2–3-й ступінь активності патологічного процесу».

Тригером загострення захворювання став укус бджоли в ділянці гомілки з розвитком набряку гомілковостопного суглоба. Набряклість зникла після застосування антигістамінних препаратів. Але контрольний аналіз сечі показав різке підвищення протеїнурії до 3,3 г/л з подальшим швидким розгортанням виразних симптомів повного нефротичного синдрому з наявністю анасарки, гіпоальбумінемії <0,25 г/л, високої гіперліпідемії. Така динаміка нефротичного синдрому супроводжувалася розвитком гіпертензії (АТ — 150/110 мм рт. ст.),

креатинінемії (0,323 ммоль/л). Швидке прогресування симптомів гломерулонефриту ниркової недостатності спонукало до проведення пульс-терапії метилпреднізолоном у дозі 800 мг № 3, гемодіалізу в Київському інституті урології і нефрології.

Під час динамічного спостереження та обстеження за особливостями перебігу і лікування гломерулонефриту виявлено антинуклеарні антитіла та антитіла до двоспіральної ДНК у високих титрах. Враховуючи дані анамнезу, клінічних та лабораторних обстежень, дитині встановлено діагноз «СЧВ. Люпус-нефрит (нефротичний синдром, період розгорнутих клінічних проявів). Артеріальна гіпертензія. Анемія I ст. тяжкості. Азотемія. 2–3-й ступінь активності патологічного процесу».

Діагноз встановлено на підставі класифікаційних критеріїв, запропонованих EULAR та ACR, 2017: після виявлення антинуклеарних антитіл у титрі >1:80 підраховано бали додаткових критеріїв СЧВ (гематологічний: лейкопенія — 3 бали, гемолітична анемія — 4 бали; ниркові — протеїнурія >500 мг/добу — 4 бали; антитіла до двоспіральної ДНК — 6 балів). Сума балів дорівнює 17, що дало змогу виставити дитині діагноз СЧВ.

Лікування ЛН у дітей передбачає застосування різних схем-комбінацій КС та цитостатиків (або мофетил мікофенолят, або циклофосфамід, або азатіоприн, або метотрексат та інші); КС та інгібіторів кальциневрину (або циклоспорину, такролімусу, воклоспорину).

Кортикостероїди (преднізолон) у дітей для лікування ЛН (мезангіального, локального проліферативного, мембранозного) застосовують *per os* у дозі від 0,5 мг/кг/добу до 1 мг/кг/добу; дозування 1–2 мг/кг/добу використовують при дифузних проліферативних ЛН (максимально — 80 мг). У тяжких випадках, що загрожують життю, застосовують внутрішньовенно пульс-терапію метилпреднізолоном (20–30 мг/кг), але не більше 1000 мг протягом 1–5 діб. Курс лікування преднізолоном у дітей із ЛН у середньому становить від 4 до 8 тижнів із подальшою поступовою відміною 5–10% від початкової дози препарату щодня 4 тижні. Підтримувальну дозу преднізолону (12,5–15 мг) дитина з ЛН повинна отримувати упродовж 2–3 років під контролем лабораторних показників [8].

Останніми роками підвищився інтерес у використанні біологічної терапії для дітей

із СЧВ та ЛН. Враховуючи роль В-клітин у патофізіологічному розвитку ЛН, застосування моноклонального антитіла (анти-CD — 20), ритуксимаб, сприяє пригніченню циркулюючих В-лімфоцитів. Використання циклофосфаміду, або мофетил мікофеноляту та ритуксимабу в пацієнтів з ЛН сприяло повній або частковій ремісії в 87% (клас III), 76% (клас IV) та 67% (клас V). Пацієнти отримували ритуксимаб за двома схемами: 1) 375 мг/м² 1 раз на тиждень, 4 тижня 2) 750 мг/м² 1 раз на тиждень, 2 тижні. Показанням до застосування ритуксимабу є проліферативний гломерулонефрит, резистентний до лікування КС і цитостатиками [2].

Belimumab (моноклональне антитіло, що блокує зв'язування розчинного стимулятора В-лімфоцитів (BLyS) з В-клітинами. Ухвалено Food and Drug Administration (FDA) для лікування СЧВ у дітей віком від 5 років за ЛН легкого перебігу у США [9].

Антиінтерферонова терапія — анти-IFN- α (сифалімумаб і аніфролумаб) — показала позитивні результати в лікуванні дорослих пацієнтів із СЧВ (у майбутньому може стати альтернативним лікуванням для дітей з ЛН) [10].

Застосування препаратів гідрохлорохінового ряду (делагіл, плаквеніл) при ЛН у дітей знижує частоту загострення патологічного процесу, поліпшує кінцевий результат хвороби. Додавання препаратів гідрохлорохінового ряду до комплексної терапії зменшує протеїнурію, сприяє збереженню функції нирок, поліпшує реологію крові, сприяє виживанню дітей з ЛН при СЧВ [2].

Трансплантація нирки є методом вибору при термінальній стадії захворювання нирок, яке є одним з ускладнень вовчакового нефриту, але рецидив захворювання після пересадки органа виникає у 30% дітей. Слід зазначити, що виживання пацієнтів після трансплантації нирки менше в дітей із вовчаком порівняно з іншими дітьми, яким пересадили нирковий алотрансплантат [5].

Прогноз СЧВ гірший у хворих з ЛН. Незважаючи на лікування, у 20–25% хворих розвивається термінальна ниркова недостатність із детальним наслідком.

Обговорення

Системний червоний вовчак є аутоімунним захворюванням із розвитком імунного запалення в різних органах і системах, що характеризується прогресуючим перебігом та несприятливим прогнозом у разі нераціонального лікування. Варіант перебігу СЧВ у дітей

може бути: гострим, підгострим і хронічним. Гострий перебіг: хвороба виникає раптово і розвивається стрімко, уражуючи внутрішні органи і викликаючи ряд симптомів — артрит, лихоманка, цефалгія, еритема на шкірі обличчя. Підгострий перебіг: хвороба з'являється хвилеподібно у вигляді періодів ремісії та загострення. Ураження внутрішніх органів починається через 2–3 роки. Має певні особливі симптоми: зниження апетиту, ниркова недостатність, полісерозит, кардит. Хронічний перебіг: відбувається повільне, почергове ураження органів. Клінічна картина не ясна. На початку захворювання можуть бути висипання і проблеми з одним органом, що не викликає підозри на вовчак, оскільки інші органи і системи в нормі. Потім хвороба уражує інший орган і т.д. Це може тривати роками, причому з періодами полегшення стану. Хронічний та моносимптомний перебіг є найскладнішим у діагностуванні форми захворювання [2].

Отже, клінічні прояви СЧВ є вельми різноманітними, іноді складно встановити діагноз, особливо на ранніх етапах патологічного процесу за відсутності системності. СЧВ може «маскуватися» під патологію різних органів, у тому числі нирок, які найчастіше залучаються до патологічного процесу. ЛН асоціюється з вищими показниками активності захворювання та смертності дітей на СЧВ, рання діагностика та своєчасна комплексна протизапальна та імуносупресивна терапія дадуть змогу істотно поліпшити прогноз захворювання.

Водночас нерідко в дебюті СЧВ клініка ураження нирок є домінуючою, що формує нефритичні або нефротичні «маски» СЧВ. Може пройти певний час до того моменту, коли, незважаючи на комплексну протизапальну та імуносупресивну терапію, спостерігається прогресування гломерулонефриту, що змушує лікаря подумати про вторинний характер нефриту та провести визначення антинуклеарних антитіл та антитіл до двоспиральної ДНК.

Виходячи з цього, нами проаналізовано клінічний випадок, в якому представлені складнощі діагностики ЛН в дебюті СЧВ.

Висновки

Системний червоний вовчак у дітей має складнощі встановлення діагнозу, особливо за відсутності клінічного поліморфізму та системності уражень.

Рання діагностика ураження нирок при СЧВ з використанням критеріїв, запропонованих EULAR та ACR (2019), і біопсії сприятиме своєчасному визначенню тактики й стратегії ведення дитини, а також поліпшенню прогнозу ЛН.

Лікування пацієнтів з ЛН є індивідуалізованим; застосування різних схем лікування залежить від тяжкості патологічного процесу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Calvo-Rio V, Santos-Gomez M, Calvo I et al. (2017). Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for severe Juvenile idiopathic arthritis — associated uveitis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: A Multicenter study of twenty-five patients. *Arthritis Rheumatology*. 69 (3): 668–676.
2. Groot N, Graeff N, Avcin T et al. (2017). European evidence — based recommendations for diagnosis and treatment of childhood — onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 76 (11): 1788–1796.
3. Lewandowski LB, Schanberg LE, Thielman N, Phuti A, Kalla AA, Okpechi I et al. (2017). Severe disease presentation and poor outcomes among pediatric systemic lupus erythematosus patients in South Africa. *Lupus*. 26 (2): 186–194.
4. Lythgoe H, Lj M, Hedrich CM, Aringer M. (2022, Jan). Classification of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Clin Immunol*. 234: 108898. Epub 2021 Nov 29. doi: 10.1016/j.clim.2021.108898. PMID: 34856381.
5. Mai K et al. (2022). Kidney transplant outcomes in children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Pediatr transplant*. 26: 1.
6. Markowitz GS, D'Agati VD. (2007). The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. *Kidney international*. 71 (6): 491–495.
7. Mina R, Brunner HI. (2010). Pediatric lupus — are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 36 (1): 53–80.
8. Mina R, von Scheven E, Ardoin SP et al. (2012). Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 64 (3): 375–383.
9. Ruperto N, Abud-Mendoza C, Viola DO et al. (2019). The Pluto Study: intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 78: 74–75.
10. Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, Silva CA. (2021, Jul). An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Paediatr Drugs*. 23 (4): 331–347. Epub 2021 Jul 10. doi: 10.1007/s40272-021-00457-z. PMID: 34244988; PMCID: PMC8270778.
11. Tucker IB, Uribe AG, Fernandez M et al. (2008). Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 17 (4): 314–322.

Відомості про авторів:

Починок Тетяна Вікторівна — д.мед.н., проф., проф. каф. педіатрії № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8А. <https://orcid.org/0000-0003-0802-2071>.

Лутай Тетяна Іларіонівна — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8А. <https://orcid.org/0000-0002-8296-879X>.

Горобець Наталія Іванівна — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8А. <https://orcid.org/0000-0002-8296-879X>.

Стаття надійшла до редакції 22.04.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.

УДК 16.8-009.24:[616/477-008.64:616.438-007.21]-097-053.2

О.Р. Боярчук, Л.А. Волянська

Судомний синдром у підлітка як прояв синдрому делеції 22q11.2

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 110-114. doi 10.15574/SP.2023.133.110

For citation: Boyarchuk OR, Volianska LA. (2023). Seizures in a teenager as a manifestation of 22q11.2 deletion syndrome. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 110-114. doi 10.15574/SP.2023.133.110.

Синдром делеції 22q11.2 (синдром Ді Джорджі) є одним із найпоширеніших серед хромосомних аномалій, який характеризується множинністю та варіабельністю ураження різних органів і систем: серцево-судинної, імунної, нервової, ендокринної, скелетної.

Мета — підвищити настороженість лікарів щодо діагностики синдрому делеції 22q11.2 у пацієнтів із судомним синдромом на основі аналізу клінічного випадку.

Описано **клінічний випадок** синдрому Ді Джорджі (мікрodelеції 22q11.2) у хлопчика із судомним синдромом, діагностованим у віці 14 років шляхом генетичного тестування через підозру на епілептичну енцефалопатію. Діагностовані гіпофункція паращитоподібної залози та гіпокальціємія очевидно були причиною судомного синдрому та потребували зміни тактики лікування. Незважаючи на наявність Т- і В-лімфопенії, у хлопчика не було частого інфекційного синдрому. Відсутність визначальних ознак синдрому делеції 22q11.2 в ранньому віці, зокрема, відсутність даних про вроджену ваду серця, виражених лицевих дизморфій, частих інфекцій, не дали змоги запідозрити цей синдром у ранньому віці.

Враховуючи поширеність, множинність і варіабельність ураження та різний ступінь тяжкості клінічних проявів при синдромі делеції 22q11.2, пацієнти з таким синдромом можуть зустрічатись у практиці кожного лікаря. При судомному синдромі в поєднанні з порушеннями розвитку необхідно виключати синдром делеції 22q11.2 у будь-якому віці. Ширша обізнаність щодо дизморфічних та клінічних проявів синдрому дасть змогу краще діагностувати вищезазначене захворювання, яке потребує мультидисциплінарного підходу до ведення.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: синдром делеції 22q11.2, синдром Ді Джорджі, гіпопаратиреоз, гіпокальціємія, судоми.

Seizures in a teenager as a manifestation of 22q11.2 deletion syndrome

O.R. Boyarchuk, L.A. Volianska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome) is one of the most common chromosomal abnormalities, which is characterized by multiplicity and variability of damage to various organs and systems: cardiovascular, immune, nervous, endocrine, skeletal.

The **purpose** is to increase doctors' awareness regarding the diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome in patients with seizure disorder based on a clinical case analysis.

Here we report a **clinical case** of DiGeorge syndrome (22q11.2 deletion syndrome) in a boy with seizures diagnosed at the age of 14 years by genetic testing because of suspected epileptic encephalopathy. Diagnosed hypofunction of the parathyroid gland and hypocalcemia are obviously the cause of seizures and required a change in treatment. Despite the presence of T- and B-lymphopenia, the boy did not have a frequent infectious syndrome. The absence of defining signs of the 22q11.2 deletion syndrome at an early age, namely the absence of data for a congenital heart defect, pronounced facial dysmorphias, frequent infections, did not give an opportunity to suspect this syndrome at an early age.

Taking into account the prevalence, multiplicity and variability of the lesion and the varying degree of severity of clinical manifestations in 22q11.2 deletion syndrome, patients with this syndrome can be found in the practice of every doctor. With seizures in combination with developmental disorders, it is necessary to rule out 22q11.2 deletion syndrome at any age. Wider awareness of the dysmorphic and clinical manifestations of this syndrome will allow better diagnosis of this disease, which requires a multidisciplinary approach to management.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Keywords: 22q11.2 deletion syndrome, DiGeorge syndrome, hypoparathyroidism, hypocalcemia, seizures.

Вступ

Синдром делеції 22 хромосоми (22q11.2) є одним із найпоширеніших серед хромосомних аномалій [2], частота якого становить 1:2000–1:6000 новонароджених [3]. Цей синдром відомий також як синдром Ді Джорджі [2]. Більшість випадків (90–95%) синдрому делеції 22q11.2 є спорадичними з варіантами *de novo* [14,17].

Враховуючи, що при делеції хромосоми відбувається втрата генетичного матеріалу, де розміщені кілька десятків генів, клініка може бути дуже різноманітною. Проте для синдрому Ді Джорджі виділяють найбільш характерні клінічні прояви: вроджені вади серця, дизморфічні риси обличчя, гіпоплазію тимуса, розщелину твердого/м'якого піднебіння, гіпокальціємію за рахунок гіпопаратиреозу [11]. Серед вроджених вад серця найбільш характерними

є конотрункальні дефекти, такі як тетрада Фалло, загальний артеріальний стовбур, коарктація аорти, транспозиція магістральних судин, дефект міжшлуночкової перегородки [16]. Лицеві дизморфії характеризуються мікроцефалією, гіпертелоризмом, низько розміщеними, деформованими, малого розміру вушними раковинами, епікантусом, вузькими очними щілинами, мікрогнатією або ретрогнатією, антимоногоїдним розрізом очей, виступаючим носом із великим кінчиком або гіпопластичним носом, маленьким ротом із вивернутою верхньою губою, маленькими зубами, коротким фільтром та асиметрією обличчя. Гіпокальціємія часто призводить до розвитку судом. Гіпоплазія або аплазія тимуса призводить до розвитку імунodefіциту, який спостерігається у 25% дітей, переважно за рахунок дефіциту Т-ланки імунітету [18–19]. Цей синдром класифікують серед вроджених помилок імунітету як комбінований імунodefіцит з асоційованими та синдромальними рисами [22]. У 5% дітей рівень CD3 може бути <1500 клітин у мкл та визначатися низький рівень висічних кілець Т-клітинних рецепторів TREC (T-cell receptor excision circles) за результатами неонатального скринінгу на тяжкі комбіновані імунodefіцити [21]. Залежно від гіпоплазії або аплазії тимуса синдром Ді Джорджа класифікують як частковий або повний [6,17].

Окрім перелічених найбільш характерних ознак, у дітей із синдромом Ді Джорджа можуть виявлятися аномалії нирок, психічні розлади, проблеми з годуванням і ковтанням, зниження слуху, затримка росту. У деяких випадках можуть виникати аутоімунні розлади, розлади з боку центральної нервової системи, аномалії скелета, офтальмологічні проблеми, гіпоплазія емалі та злаякісні новоутворення [18].

Затримка розвитку і/або проблеми з навчанням також є частою проблемою, яка зустрічається приблизно у 90% випадків. Ці прояви можуть варіювати від легких до тяжких, іноді вони є основними симптомами та приводом для госпіталізації [2].

Поодинокі чи рецидивні судоми можуть спостерігатися протягом усього життя і частіше пов'язані з гіпокальціємією, хоча провокуючий чинник може і не визначатися [3]. Від 5% до 7% дітей із синдромом 22q11.2 страждають від епілепсії, що значно більше, ніж у загальній популяції (0,5–1,0%) [2,14]. Провокуючими чинниками судом можуть бути лихоманка, гіпоксія,

хірургічне втручання, ліки, гіперпролінемія та гіпокальціємія [14]. Гіпокальціємія може бути причиною судом у будь-якому віці, навіть у пацієнтів, у яких в анамнезі не було гіпокальціємії та/або судом через гіпофункцію паращитоподібних залоз [10].

Мета дослідження – підвищити настороженість лікарів щодо діагностики синдрому делеції 22q11.2 у пацієнтів із судомним синдромом на основі аналізу клінічного випадку.

Описано випадок синдрому Ді Джорджа (мікрodelеції 22q11.2) у хлопчика із судомним синдромом, діагнованим у віці 14 років шляхом генетичного тестування через підозру на епілептичну енцефалопатію. Діагновані гіпофункція паращитоподібної залози та гіпокальціємія можуть бути причиною судомного синдрому та потребують зміни тактики лікування.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Хлопчик, віком 15 років, спостерігався в невролога з приводу періодичного судомного синдрому з 4-річного віку. Судоми відмічалися рідко (1 раз на 3–4 роки), переважно в нічний час. До 2022 року протисудомної терапії не отримував, а з грудня 2022 року отримував ламотриджин. При перших судамах (у 4-річному віці) рівень кальцію в крові становив 2,3 ммоль/л (норма), рівень іонізованого кальцію – 1,09 ммоль/л (норма – 1,2–1,38 ммоль/л).

З анамнезу життя відомо, що хлопчик від I вагітності, I пологів, народився з масою 3550 г. Шлюб не споріднений. На першому році спостерігався в невролога з приводу макроцефалії, гідроцефалії, затримки мовленнєвого розвитку. Щеплення проведено відповідно до віку, у тому числі живими вакцинами. У генетичному анамнезі виявлено смерть хлопчика в маминого брата на 3-тю добу після народження від вад розвитку, несумісних із життям.

На момент огляду хлопчик підвищеного живлення. Маса тіла – 88 кг (z-значення 2,41), зріст – 170 см (z-значення 0,70), індекс маси тіла – 30,4 кг/м² (z-значення 2,14; 98 перцентиль). Помірно виражені лицеві дизморфії: асиметрія обличчя, гіпертелоризм, вузькі очні щілини, високе чоло, епікант, бульбоподібний кінчик носа,

Таблиця

Імунологічне обстеження пацієнта

Показник	Пацієнт	Норма
CD3, %	60,4	53–81
CD3 / мкл	610	1100–2600
CD4, %	38	30–44
CD4 / мкл	390	600–1400
CD8, %	18,6	25–35
CD8 / мкл	190	400–1200
CD19, %	12,3	12–22
CD19 / мкл	120	300–900
CD16/56, %	26,1	6–20
CD16/56 / мкл	256	100–800
IgA, g/l	1,16	0,47–2,49
IgM, g/l	0,65	0,15–1,88
IgG, g/l	11,2	7,16–17,11
IgE, IU/ml	36,7	1,5–158
Активність комплементу, ЛО	91	41–83

макроцефалія. Межі серця — вікові. Діяльність серця ритмічна, тони звучні, слабоінтенсивний (2/6) систолічний шум на верхівці, V точці. У легенях — везикулярне дихання. Живіт м'який, неболючий. Печінка — по краю правої реберної дуги. Селезінка не пальпувалася.

У загальному аналізі крові — помірна лімфопенія ($1,37 \times 10^9/\text{л}$).

Враховуючи атиповий перебіг судомного синдрому (судоми рідкі, переважно вночі), наявність затримки розвитку, хлопчика направлено для проведення генетичного обстеження для виключення епілептичної енцефалопатії. Проведено секвенування екзому (3-B-Exome) у лабораторії «3Billion» (Південна Корея). За результатами тестування виявлено синдром делеції 22q11.2.

Подальше обстеження спрямовано передусім на визначення функції паращитоподібної залози, рівня кальцію і визначення, чи могла бути гіпокальціємія причиною судом. Також виконано обстеження інших органів і систем, зміни з боку яких спостерігаються при синдромі Ді Джорджі: серцево-судинної, імунної, сечовидільної, ендокринної систем, органів слуху, зору.

Проведене обстеження показало нормальний рівень тиреотропного гормону — 3,1 мкОд/мл, незначне зниження рівня вітаміну D — 48,3 нмоль/л (дефіцит при <50 нмоль/л), значне зниження рівня паратгормону до 9,0 пг/мл (норма — 18,5–88 пг/мл) і зниження рівня загального кальцію до 1,3 ммоль/л (норма — 2,18–2,6 ммоль/л).

Результати імунологічного обстеження наведено в таблиці.

Отже, за даними обстеження підтверджено наявність гіпокальціємії на тлі гіпарпаратиреозу, які характерні для синдрому Ді Джорджі. В імунологічному обстеженні виявлено зниження абсолютних рівнів субпопуляцій лімфоцитів CD3, CD4, CD8 та CD19, що також характерно для цього синдрому. Незважаючи на наявність знижених показників Т- і В-лімфоцитів, рецидивний інфекційний синдром у хлопчика не відмічено.

За результатами ехокардіографії не виявлено вродженої вади серця. Ультразвукове дослідження також не показало змін із боку внутрішніх органів.

Обговорення

Особливість наведеного клінічного випадку — пізня діагностика синдрому Ді Джорджі в дитини із судомним синдромом. Відсутність визначальних ознак синдрому делеції 22q11.2 в ранньому віці, зокрема, відсутність даних про вроджену ваду серця, виражених лицевих дизморфій, частих інфекцій, не дали змоги запідозрити цей синдром раніше. Нормальний рівень загального кальцію в разі появи перших судом також відвернув увагу від можливої дисфункції паращитоподібної залози.

Синдром Ді Джорджі найчастіше діагностується в дітей із вродженими вадами серця, особливо, коли під час оперативних втручань виявляють відсутність або гіпоплазію тимуса [6,15], а також за наявності вираженого імунодефіциту з тяжким інфекційним синдромом. Проте в наведеному випадку, за наявності Т- і В-лімфопенії, рецидивні інфекції до того часу не спостерігалися.

Імунодефіцит при синдромі делеції 22q11.2 може бути від легкого до помірного [16] навіть у випадках гіпоплазії або відсутності тимуса [21], і може відмічатися в 40–77% пацієнтів [2]. Зазвичай зменшується кількість Т-лімфоцитів. У незначній кількості пацієнтів із синдромом Ді Джорджі знижується рівень імуноглобулінів, і 2–3% із них потребують замісної терапії імуноглобулінами [19]. Загалом порушення імунної системи в пацієнтів із синдромом делеції 22q11.2 дуже варіабельні і не завжди корелюють з аплазією або гіпоплазією тимуса. Часто відсутня чітка кореляція між Т-лімфопенією і частотою інфекцій [6].

У наведеному випадку домінуючим у клінічній симптоматиці був гіпопаратиреоз, який призвів до гіпокальціємії і судом. Хоча причини судом у пацієнтів із синдромом делеції 22q11.2 можуть бути й інші, не пов'язані з гіпокальціємією. Зокрема, причиною судом можуть бути коркові мальформації, такі як полімікрогірія, перивентрикулярна вузлова гетеротопія або кортикальна дисплазія [1].

Призначення препаратів кальцію сприяє нормалізації його рівня в крові і контролю судомних нападів при гіпокальціємічних судах [14].

Виявлення дизморфічних рис у разі їх невиразності потребують від лікаря або глибоких знань із дизморфії, або настороженості щодо того чи іншого синдрому за наявності інших діагностичних критеріїв. У наведеному випадку з першого року життя на перший план виступала макроцефалія, яка не є характерною для синдрому Ді Джорджі. Навпаки, для нього більше характерна мікроцефалія, мікрогнатія, ретрогнатія. Ретельний огляд дав змогу побачити характерні дизморфії для синдрому Ді Джорджі.

Ще однією характерною ознакою для вищезазначеного синдрому було порушення психомоторного та мовленнєвого розвитку, яке було більше виражене в перші 5 років життя.

Загалом порушення інтелекту в дорослих із синдромом делеції 22q11.2 має значну варіабельність [2,3]. Проте, незалежно від інтелекту, можуть бути специфічні проблеми з навчанням, порушення когнітивного та адаптивного функціонування [3]. Такі функції, як вирішення проблем, гнучкість, оперативна пам'ять, концентрація та стримування імпульсів, можуть зазнавати різного впливу [13]. Дослідники відмічають особливості мислення в пацієнтів із

делецією 22q11.2, яке часто буває буквально або конкретним, виникають труднощі зі складними арифметичними діями, часто страждає соціальне пізнання, є проблеми розпізнавання емоцій або сарказму та тлумачення намірів і поведінки інших [8]. У пацієнтів із делецією 22q11.2 порушується регуляція емоцій, деякі люди можуть бути імпульсивними, емоційно незрілими і/або не мати критичного судження, але прагнути дружби [9]. Проблеми можуть ускладнюватися небажанням і/або нездатністю зізнатися чи визнавати недоліки і/або звертатися по допомогу. Хоча багато пацієнтів відповідають критеріям інтелектуальної недостатності, тяжкі порушення є відносно рідкісними [12].

Клінічна оцінка порушень когнітивної сфери буває проблемною, оскільки пацієнти можуть не скаржитися, навіть якщо симптоми значні, тому для їхньої діагностики можуть знадобитися додаткові зусилля [20].

Отже, мультисистемний характер ураження та варіабельність клінічних проявів синдрому делеції 22q11.2 вказують на те, що цей синдром може спостерігатись у практиці будь-якого лікаря. До сьогодні загальна медична спільнота недостатньо поінформована про широкий спектр фенотипових проявів синдрому, тому значна частка дітей і дорослих залишаються недодіагностованими, що стає на заваді надання оптимальної допомоги, яка може поліпшити лікування симптомів, якість життя та функціонування [4,5,7]. Такі стани в дорослих, як шизофренія, ранній початок хвороби Паркінсона, нейродегенеративні захворювання, також можуть бути пов'язані із синдромом делеції 22q11.2.

Лабораторна діагностика синдрому делеції 22q11.2 на сьогодні не становить труднощів і полягає у виявленні делеції 22 хромосоми методом FISH-аналізу. Множинність ураження органів і систем потребує мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів із синдромом делеції 22q11.2.

Висновки

Враховуючи поширеність, множинність і варіабельність ураження та різний ступінь тяжкості клінічних проявів при синдромі делеції 22q11.2, пацієнти з таким синдромом можуть зустрічатись у практиці кожного лікаря. При судовому синдромі в поєднанні з порушеннями розвитку слід виключати синдром делеції

22q11.2 у будь-якому віці. Ширша обізнаність щодо дизморфічних і клінічних проявів синдрому дасть змогу краще діагностувати вищезазначене захворювання, яке потребує мультидисциплінарного підходу до ведення.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Вдячність. Автори висловлюють подяку генетичній лабораторії «3Billion» (Південна Корея) за наданий грант, у рамках якого проведено генетичне обстеження дитини, а також Науковому медико-генетичному центру «LeoGEN» (м. Львів) за координацію і підтримку роботи в рамках отриманого гранту.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Andrade DM, Krings T, Chow EW, Kiehl TR, Bassett AS. (2013). Hippocampal malrotation is associated with chromosome 22q11.2 microdeletion. *Can J Neurol Sci.* 40: 652–656.
- Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K et al. (2011). Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 159: 332–339.
- Boot E, Öskarsdóttir S, Loo JCY et al. (2023). Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 25 (3): 100344. doi: 10.1016/j.gim.2022.11.012.
- Boyarchuk O, Kinash M, Hariyan T, Bakalyuk T. (2019). Evaluation of knowledge about primary immunodeficiencies among postgraduate medical students. *Archives of the Balkan Medical Union.* 54 (1): 11–19.
- Boyarchuk O, Lewandowicz–Uszyńska A, Kinash M, Haliyash N, Sahal I, Kovalchuk T. (2018). Physicians' awareness concerning primary immunodeficiencies in the Ternopil Region of Ukraine. *Pediatrica Polska.* 93 (3): 221–228.
- Boyarchuk O, Volyanska L, Dmytrash L. (2018). Clinical variability of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Cent Eur J Immunol.* 42 (4): 412–417. doi: 10.5114/ceji.2017.72818.
- Boyarchuk O, Volyanska L, Kosovska T, Lewandowicz–Uszyńska A, Kinash M. (2018). Awareness of primary immunodeficiency diseases among medical students. *Georgian Med News.* 285: 124–130.
- Butcher NJ, Chow EW, Costain G, Karas D, Ho A, Bassett AS. (2012). Functional outcomes of adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 14 (10): 836–843. doi: 10.1038/gim.2012.66.
- Campbell LE, Swaab L, Freeman EE et al. (2022). The Importance of Understanding Individual Differences of Emotion Regulation Abilities in 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Autism Dev Disord.* 52 (7): 3076–3087. doi: 10.1007/s10803-021-05172-9.
- Cheung EN, George SR, Andrade DM, Chow EW, Silverides CK, Bassett AS. (2014). Neonatal hypocalcemia, neonatal seizures, and intellectual disability in 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 16: 40–44.
- Cirillo A, Lioncino M, Maratea A et al. (2022). Clinical Manifestations of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Heart Fail Clin.* 18 (1): 155–164. doi: 10.1016/j.hfc.2021.07.009.
- Evers LJ, van Amelsvoort TA, Candel MJ, Boer H, Engelen JJ, Curfs LM. (2014). Psychopathology in adults with 22q11 deletion syndrome and moderate and severe intellectual disability. *J Intellect Disabil Res.* 58 (10): 915–25. doi: 10.1111/jir.12117.
- Fiksinski AM, Breetvelt EJ, Lee YJ et al. (2019). Neurocognition and adaptive functioning in a genetic high risk model of schizophrenia. *Psychol Med.* 49 (6): 1047–1054. doi: 10.1017/S0033291718001824.
- Fung WL, Butcher NJ, Costain G et al. (2015). Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 17 (8): 599–609. doi: 10.1038/gim.2014.175.
- Khlunovska LY, Maslianko MM. (2020). A clinical case of di georgi syndrome in twins. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine.* 10; 1 (35): 79–84. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.11>.
- Kobrynski LJ, Sullivan KE. (2007). Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet.* 370: 1443–1452.
- Lackey AE, Muzio MR. (2023, Jan). DiGeorge Syndrome. *Treasure Island (FL).* URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549798/>.
- McDonald–McGinn DM, Sullivan KE, Marino B et al. (2015). 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 1: 15071.
- Patel K, Akhter J, Kobrynski L et al. (2012). International DiGeorge Syndrome Immunodeficiency Consortium. Immunoglobulin deficiencies: the B-lymphocyte side of DiGeorge Syndrome. *J Pediatr.* 161: 950–953.
- Shveikina VB, Martyniuk VY. (2022). To the issue of diagnosis of neuropsychological development of newborns and young children. *Modern pediatrics. Ukraine.* 8 (128): 45–67. [Швейкіна ВБ, Мартинюк ВЮ. (2022). До питання діагностики нейropsychічного розвитку новонароджених та дітей раннього віку. *Сучасна педіатрія. Україна.* 8 (128): 45–67]. doi: 10.15574/SP.2022.128.45.
- Sullivan KE. (2002). Immunologic issues in VCFS/chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Prog Pediatr Cardiol.* 15: 103–108.
- Tangye SG, Al–Herz W, Bousfiha A et al. (2022). Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 42 (7): 1473–1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.

Відомості про авторів:

Боярчук Оксана Романівна — д. мед. н., проф., зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, майдан Воли, 1; тел. +38 (0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

Волянська Любов Августинівна — к. мед. н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, майдан Воли, 1; тел. +38 (0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0001-5447-8059>.

Стаття надійшла до редакції 14.06.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.

УДК 616-071+616.13-002+616-053.2

**Г.М. Дутчак¹, О.Б. Синоверська¹, Ю.І. Алексєєва¹,
О.Я. Царук², О.В. Кузенко¹**

Неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаясу): клінічний випадок у педіатричній практиці

¹Івано-Франківський національний медичний університет, Україна
²ТОВ «Медичний центр «Доктор Царук», м. Івано-Франківськ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 115-122. doi 10.15574/SP.2023.133.115

For citation: Dutchak HM, Synoverska OB, Alekseeva Yul, Tsaruk OY, Kuzenko OV. (2023). Nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease): a clinical case in pediatric practice. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 115-122. doi 10.15574/SP.2023.133.115.

Наведено сучасні дані про відносно рідкісне і небезпечне для життя захворювання — неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаясу) та його особливості в дитячому віці. Це захворювання належить до групи системних васкулітів, в основі якого лежить неспецифічне неінфекційне запалення аорти та її гілок, що призводить до деформації судинного просвіту і вторинної ішемії тканин. Ураження життєво важливих органів при цій недугі призводить до розвитку тяжких ускладнень та ризику раптової смерті.

Мета — навести випадок хвороби Такаясу з власної практики, враховуючи рідкісність захворювання, недостатню обізнаність і клінічну настороженість педіатрів та сімейних лікарів щодо цієї патології.

Описано клінічний випадок неспецифічного аортоартеріїту в пацієнта віком 17 років, який перебував на обстеженні та лікуванні у КНП «Івано-Франківська обласна дитяча лікарня Івано-Франківської обласної ради». Наведено особливості клінічної симптоматики, лабораторних біомаркерів, методи візуалізації рівня ураження магістральних судин. Подано принципи лікування даного захворювання згідно оновлених рекомендацій (EULAR, 2018).

Висновки. Неспецифічний аортоартеріїт є рідкісним, складним для діагностики та недостатньо вивченим аутоімунним захворюванням. Пізня діагностика значно підвищує ризик раптової смерті дитини. Сучасні неінвазивні методи візуалізації мають вирішальне значення у встановленні діагнозу, оцінюванні ступеня захворювання та обранні тактики лікування.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На опис клінічного випадку отримано інформовану згоду батьків дитини та пацієнта.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хвороба Такаясу, діти, етіологія, клініка, діагностика, лікування.

Nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease): a clinical case in pediatric practice

H.M. Dutchak¹, O.B. Synoverska¹, Yu.I. Alekseeva¹, O.Y. Tsaruk², O.V. Kuzenko¹

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

²LLC «Medical Center «Doctor Tsaruk», Ivano-Frankivsk, Ukraine

The article presents modern data on a relatively rare and life-threatening disease — non-specific aortoarteritis (Takayasu's disease) and its features in childhood. This disease belongs to the group of systemic vasculitis, which is based on non-specific non-infectious inflammation of the aorta and its branches, which leads to deformation of the vascular lumen and secondary tissue ischemia. Damage to vital organs in this disease leads to the development of severe complications and the risk of sudden death.

Purpose — to cite a case of Takayasu's disease from our own practice, taking into account the rarity of the disease, lack of awareness and clinical vigilance of pediatricians and family doctors regarding this pathology.

A clinical case of non-specific aortoarteritis in a 17-year-old patient who was examined and treated at the Ivano-Frankivsk Regional Children's Hospital was considered. Features of clinical symptoms, laboratory biomarkers, methods of visualization the level of lesions of main vessels are given. Information on methods of treatment of this patient according to the updated recommendations of the European Antirheumatic League (EULAR, 2018) is provided.

Conclusions. Nonspecific aortoarteritis is a rare, difficult to diagnose and insufficiently studied autoimmune disease. Late diagnosis significantly increases the risk of a child's sudden death. Modern non-invasive imaging methods are crucial for making a diagnosis, assessing the extent of the disease and choosing treatment tactics.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The informed consent of the child's parents and the patient was obtained for the description of the clinical case.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: Takayasu's disease, children, etiology, clinic, diagnosis, treatment.

Вступ

Згідно з міжнародною номенклатурою, неспецифічний аортоартеріїт (НАА), або хвороба Такаясу — це рідкісна форма системного васкуліту, що уражує магістральні судини, зокрема аорту та її великі гілки, та призводить до деформації судинного просвіту і вторинної ішемії тканин. Ураження життєво важливих ор-

ганів при цьому захворюванні веде до тяжких ускладнень і ризику раптової смерті [5].

Неспецифічний аортоартеріїт зустрічається в усіх країнах світу, але захворюваність коливається від 0,3 до 3,3 на мільйон населення на рік, а поширеність — від 0,9 до 360 випадків на мільйон населення залежно від географічного регіону. При цьому найвищі показники спостерігаються в країнах Азії. Так, у Японії



Рис. 1. Частота втягнення судин при неспецифічному аортоартеріїті в дітей [1]

поширеність становить 40 випадків на мільйон населення (2018 р.), у США — 0,9 випадку на мільйон населення (2017 р.). Серед європейського населення показники поширеності коливаються від 4,7 до 33 випадків на мільйон населення (2021 р.) [7]. На це захворювання частіше хворіють особи жіночої статі (80–90%) віком 20–40 років. Захворюваність дітей на НАА є нижчою порівняно з дорослими, а даних про початок недуги в дитячому віці недостатньо. Шведське дослідження повідомляє, що річна захворюваність серед дітей становить 0,4 випадку на мільйон дітей. За оцінкою National Health Insurance database in South Korea, рівень поширеності коливається від 0,04 випадку для дітей віком 0–4 роки до 0,63 випадку на 100 000 дітей віком 15–19 років [2]. Хвороба Такаясу описана у всіх вікових групах, навіть у немовлят. Середній вік початку захворювання в педіатричній популяції становить 12 років [4,8].

Етіологія НАА залишається недостатньо вивченою. Припускають роль генетичної схильності, наявності хронічної бактеріальної та вірусної інфекції, вплив медикаментів, введення вакцин, сироваток, інсоляції, переходження тощо [1,3].

В основі розвитку артеріїту лежить аутоімунне гранульоматозне запалення дуги аорти та її гілок, низхідної частини аорти, легеневої артерії, плечових, ниркових, клубових, стегнових артерій. При цьому в патогенез недуги залучені майже всі ланки імунної відповіді, від клітинних компонентів як вродженої, так і адаптивної імунної системи, до гуморальних медіаторів та їхніх сигнальних компонентів, що вказує на складність імунної реакції [7,8]. Гістологічно запальний процес зазвичай переважає в адвентиції та медії, але може уражувати всі три шари кровоносних судин. Наслідками є пошко-

дження стінки судини з ламінарним некрозом і фрагментацією еластичних волокон і, зрештою, розвитком фіброзу, потовщення, стенозу, оклюзії з приєднанням тромбозу артерій. Унаслідок деструкції еластичних волокон та міоцитів розвиваються постстенотична дилатація та аневризми [1,3,7].

Початок НАА часто є прихованим, а неспецифічні симптоми часто імітують інші запальні стани. Першими симптомами зазвичай є гарячка, нічна пітливість, слабкість, втомлюваність, анорексія, зниження маси тіла, сонливість, артралгії, міалгії. У цей період зазвичай діагноз залишається нерозпізнаним. У міру прогресування судинних уражень з'являються симптоми ішемії тих чи інших органів залежно від локалізації та поширеності патологічного процесу [6,8].

Є декілька класифікацій анатомічних типів НАА. Згідно з класифікацією групи Numano (1996), НАА поділяють на шість типів: тип I — дуга аорти та її гілки; тип IIa — висхідна аорта, дуга аорти та її гілки; тип IIb — висхідна аорта, дуга аорти, її гілки та низхідна грудна аорта; тип III — грудна низхідна та черевний відділ аорти і/або ниркові артерії; тип IV — черевний відділ аорти і/або ниркові артерії; тип V — поєднання типів IIb і IV. Ураження коронарних артерій позначається як C(+), а легневих артерій — P(+) [4]. За даними F. Aeschlimann та співавт., частота ураження відділів аорти та її гілок у дітей така (рис. 1) [1]:

Найчастіше в дітей уражуються сонні артерії, черевна та грудна аорта. При ураженні сонних артерій можуть спостерігатися неврологічні розлади, у тому числі біль голови, запаморочення, судороги, транзиторні ішемічні атаки та інсульт. Втягнення в патологічний процес підключичних артерій зумовлює зникнення пульсу та різницю артеріального тиску на руках. Пацієнта турбують біль і слабкість у руках, відчуття оніміння, що наростають за фізичного навантаження. При цьому на нижніх кінцівках артеріальний тиск (АТ) суттєво більший. Поширеність серцево-судинних ускладнень, таких як кардіоміопатія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність і захворювання клапанів у дітей становить від 5% до 27%. Про ураження коронарних артерій повідомляється в 11% дітей з НАА. Артеріальна гіпертензія зустрічається з великою частотою (56–100% дітей) і переважно пов'язана зі стенозом ниркової артерії. Може виникати біль у животі, часто пов'язаний

EULAR/PRINTO/PRES діагностичні критерії для неспецифічного аортоартеріїту в дитячому віці, 2005 р. Таблиця

Критерій	Глосарій
Ангіографічна аномалія (обов'язковий критерій)	Ангіографія (звичайна, КТ, МРТ) аорти або її основних гілок, легеневи́х артерій, яка показує аневризму/дилатацію, звуження, оклюзію або потовщення артеріальної стінки не зумовлені фіброзно-м'язовою дисплазією чи подібними причинами
1. Дефіцит пульсу або кульгавість	Відсутній/знижений/ нерівномірний пульс на периферійній артерії. Кульгавість: місцевий м'язовий біль, що провокується фізичним навантаженням
2. Різниця артеріального тиску	Різниця систолічного артеріального тиску на чотирьох кінцівках > 10 мм рт. ст. у будь-якій кінцівці
3. Шуми	Вислуховується шум або пальпаторно відчутне тремтіння над великими артеріями
4. Гіпертензія	Систолічний/діастолічний тиск вище 95-го центиля для певного зросту
5. Показники гострої фази	Швидкість осідання еритроцитів >20 мм/год або будь-яке значення С-реактивного білка вище за норму (за даними місцевої лабораторії)

з васкулітом черевної аорти або мезентеріальних артерій [6,8].

Діагноз НАА в дітей ґрунтується на клінічних критеріях та ангіографічних аномаліях, у тому числі новітні методи візуалізації, і підтверджується результатами лабораторних досліджень. Критерії класифікації запропоновані European League Against Rheumatism (EULAR) / Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) / Pediatric Rheumatology European Society (PRES) у 2005 р. [8] (табл.).

Для діагностування НАА та оцінювання результатів лікування вкрай важливо поєднувати клінічну, лабораторну та візуалізаційну оцінку. За даними лабораторного обстеження в дітей зазвичай спостерігається лейкоцитоз, тромбоцитоз, підвищення значення С-реактивного білка (СРБ) та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Дослідження рівня маркерів запалення використовується під час оцінювання активності захворювання, однак підвищення їхніх рівнів спостерігаються лише в 50–70% пацієнтів. Постійне підвищення прозапального цитокіну ІЛ-6 може вказувати на активність захворювання [5]. Також досліджуються різноманітні біомаркери, наприклад пентраксин-3, антиендотеліальні антитіла [3,8].

Візуалізація судин має на меті відобразити морфологічні аномалії аорти та її гілок, що вказують на артеріїт, та має вирішальне значення для діагностування, оцінювання ступеня активності захворювання та подальшого лікування НАА. Методи візуалізації включають звичайну ангіографію, магнітно-резонансну ангіографію, комп'ютерну томографію (КТ), ультразвукове доплерівське дослідження і фтордезоксиглюкозно-позитронно-емісійну томографію (ПЕТ/КТ). Кожен із цих методів має переваги та недоліки [3,8].

Рекомендації щодо лікування НАА в дітей екстрапольовані з досліджень для дорослих,

оскільки для рандомізованих плацебо контрольованих досліджень кількість спостережень у дитячій популяції є недостатньою [8]. За оновленими комендаціями EULAR (2018), високі дози глюкокортикостероїдів (ГКС) залишаються основним засобом індукції ремісії, а терапія має бути розпочата негайно після встановлення діагнозу. Початкова добова доза преднізолону (або еквівалент) — 1 мг/кг, максимальна добова доза — 40–60 мг упродовж місяця з поступовим зниженням після досягнення контролю [2,4,9]. Проте автори вказують, що в пацієнтів, які отримують монотерапію ГКС, часто відмічаються рецидиви, а побічні ефекти тривалого застосування високих доз ГКС можуть бути руйнівними, особливо в дітей [4,8]. Близько 40% пацієнтів резистентні до терапії ГКС і потребують комбінації з цитостатичними препаратами. Тому рекомендовано ранній початок застосування препаратів другого ряду — метотрексату, азатіоприну, мікофенолату мофетилу. Циклофосфамід призначають у разі тяжкого, резистентного до ГКС перебігу хвороби Такаюсу [2,3,8].

Вивчення патофізіології НАА створило передумови до використання біологічних препаратів, ґрунтуючись на нещодавніх Європейських консенсусних рекомендаціях. У літературі повідомляється про сприятливі результати лікування цього захворювання в дітей з використанням інфліксимабу (інгібітор TNF α), тоцилізумабу (інгібітор ІЛ-6) [8]. За даними різних авторів, до 80% пацієнтів показали добру клініко-лабораторну відповідь на застосування тоцилізумабу. Одним із плацебо контрольованих досліджень, що вивчало ефективність тоцилізумабу, є ТАКТ (Takayasu Arteritis Treated with Tocilizumab) [4,10]. Препарати імунобіологічної терапії використовуються в особливо тяжких, рецидивних або резистентних до препаратів, що модифікують захворювання, випад-

ках. Однак ефективність застосування цієї групи препаратів у довгостроковій перспективі ще потребує досліджень.

У разі розвитку критичної ішемії проводять ендovasкулярне втручання та реконструктивну хірургію. У дітей з НАА такі втручання проводять переважно з приводу резистентної реноvasкулярної гіпертензії, при цьому рестеноз спостерігається приблизно в половини пацієнтів протягом року [3,8].

Мета дослідження — навести випадок хвороби Такаюсу з власної практики, враховуючи рідкісність захворювання, недостатню обізнаність і клінічну настороженість педіатрів та сімейних лікарів щодо цієї патології.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження та його опис отримано інформовану згоду батьків дитини та пацієнта.

Клінічний випадок

Пацієнт Р., віком 17 років, госпіталізований до нефрологічного з кардіологічними ліжками відділення КНП «Івано-Франківська обласна дитяча лікарня Івано-Франківської обласної ради» наприкінці лютого 2023 року зі скаргами на слабкість, пітливість, зниження маси тіла, гарячку. З анамнезу відомо, що захворів гостро на початку січня з підвищення температури тіла до 38–39°C. Лікарем первинної ланки виявлено зростання ШОЕ та анемію. Незважаючи на призначену антибактеріальну терапію, хлопець продовжував гарячкувати. Гіпертермія утримувалася близько 2 місяців, у зв'язку з чим хворого госпіталізовано до міської дитячої лікарні м. Івано-Франківська. За результатами проведення ехокардіоскопії виявлено аневризматичне поширення аорти, грануляції на аортальному клапані, на основі чого запідозрено хворобу Такаюсу. Хворого в ургентному порядку переведено до обласної дитячої клінічної лікарні з метою дообстеження, верифікації діагнозу, підбору терапії.

На момент госпіталізації стан дитини з наближенням до тяжкого, зумовлений основним захворюванням. Шкірні покриви бліді, чисті. Слизова ротоглотки рожева, чиста. Пальпуються підщелепні, передньошийні, аксиллярні лімфовузли, рухомі, не збільшені. Щитоподібна залоза пальпується у вигляді перешийка, м'яко-еластична. У легенях дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Межі відносної серцевої тупості не поширені, відповідають вікові. Тони

серця: ритмічні, звучність задовільна, систолічний шум над верхівкою, V точкою, проводиться на судини шиї. Частота серцевих скорочень (ЧСС) — 89 за 1 хв. АТ — 111/69 мм рт. ст. (*a. ulnaris dextra*), 114/72 мм рт. ст. (*a. ulnaris sinistra*), 124/78 мм рт. ст. (*a. poplitea dextra*). Пульсація на стегнових артеріях, променевих артеріях задовільна, симетрична. Живіт м'який, при пальпації не болючий. Відрізки кишечника — без особливостей. Печінка — +1 см; селезінка — по краю реберної дуги. Периферичні набряки відсутні. Сечопуск вільний, діурез достатній.

Серед лабораторних методів обстеження проведено загальний аналіз крові: гемоглобін — 102 г/л, еритроцити — $4,71 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити — $7,7 \times 10^9/\text{л}$, еозинофіли — 1%, паличкоядерні — 8%, сегментоядерні — 53%, лімфоцити — 31%, моноцити — 7%, тромбоцити — $355 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ — 51 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: антистрептолізин-О — 4 МО/мл (норма — до 200 МО/мл), ревматоїдний фактор — менше 2 МО/мл (норма — до 12 МО/мл), СРБ — 138,6 мг/л (норма — до 5 мг/л), високочутливий hsCRP — понад 10 мг/л (норма — до 1,6 мг/л), коефіцієнт концентрації антинуклеарних антитіл — 0,7 (при нормі — до 0,8).

Системна аутоімунна панель X: (-) негативна.

Протеїнограма: альфа-1 — 2,5% (норма — 2,5–5%), альфа-2 — 10,4% (норма — 7–13%), бета-глобулін — 19,4% (норма — 8–14%), гамма-глобулін — 47,9% (норма — 12–22%), альбуміни — 19,8% (норма — 52–65%), глобуліни — 80,2% (норма — 33,2–43,4%), альбуміново-глобуліновий коефіцієнт — 0,247.

Загальний аналіз сечі — у нормі.

Електрокардіографія (ЕКГ): ритм синусовий, ЧСС — 49–66 уд./хв, брадиаритмія, підвищений вольтаж ЕКГ у лівих грудних відведеннях.

Ехокардіоскопія: аорта 2,1–2,6–2,4 см, висхідна аорта — 3,8 см, дуга аорти — 3,3 см, черевний відділ — 3,1 см (супраренально), 2,7 см (інфраренально), ближче до біфуркації — 0,8 см, ліве передсердя — 2,9 см, лівий шлуночок — 5,0 см, міжшлуночкова перегородка — 0,9 см, правий шлуночок — 2,1 см, легенева артерія — 2,4 см, фракція викиду — 62%, мітральний клапан — мінімальна регургітація, ближче до аортального клапана гіперехогенне включення 9×6 мм, випіт у перикарді на верхівці —

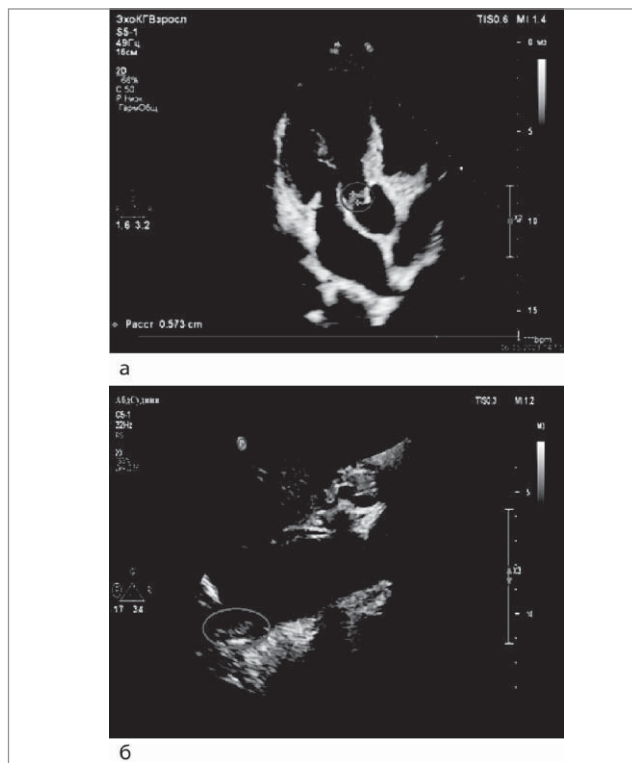


Рис. 2. Ультразвукове обстеження серця та магістральних судин: а — гранульома мітрально-аортального сполучення; б — пристінкове вузлувате потовщення задньої стінки аорти (не виключена гранульома) (виділено)

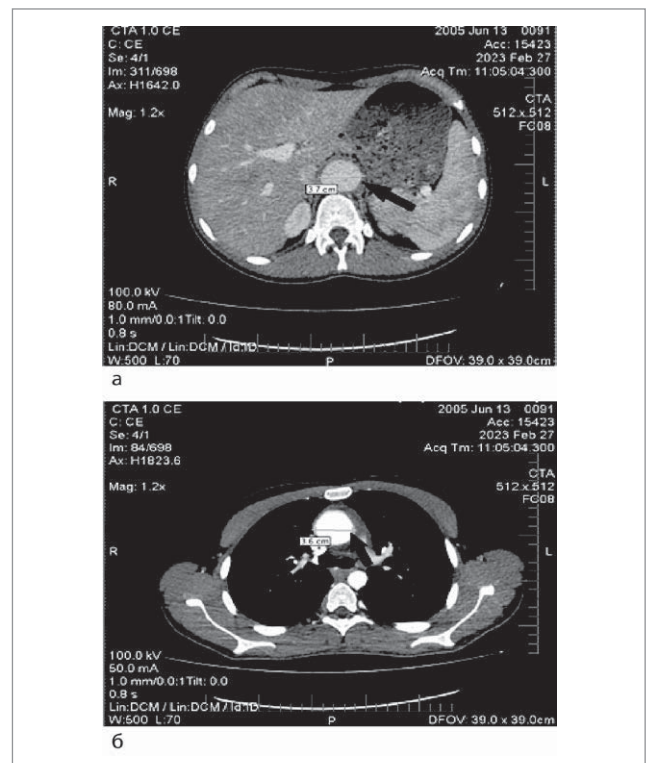


Рис. 3. Мультиспіральна комп'ютерна томографія аортографія: а — розширення висхідного відділу аорти у верхній третині; б — розширення супраренального відділу аорти (позначено)

9 мм, по передній стінці — 4 мм. У проекції мітрально-аортального з'єднання візуалізується гіперехогенне вузлувате утворення розміром 9,7×5,7 мм (рис. 2а). Коронарні артерії — без особливостей. Черевний відділ аорти: супраренально — 31 мм, інфраренально — 27–28 мм, ближче місця біфуркації — 8,9 мм. Аневризма черевного та висхідного відділів аорти з вузлуватим потовщенням стінок. Пристінково візуалізується вузлувате потовщення задньої стінки до 6,7 мм на протязі 10,2 мм. Аневризматичні розширення черевного та висхідного відділів аорти з пристінковим потовщенням стінок до 8,5 мм (не виключено гранульоми) (рис. 2б).

Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) аортографія: на всьому протязі аорти, місцями — нерівномірне вузлувате потовщення стінок до 5 мм, найбільш виражене в низхідному відділі грудної частини аорти та в черевній частині аорти. На рівні синусу Вальсальви розмір аорти — до 2,7 см. Висхідний відділ аорти в нижній третині розміром до 2,5 см, у середній третині на протязі 1,1 см розміром до 2,1 см, у верхній третині плавне розширення розміром до 3,7 см (рис. 3а). Дуга аорти до рівня відходження лівої загальної сонної артерії розміром 2,5 см, після — розміром до 1,9 см.

Низхідний відділ аорти розміром 1,7 см у верхній третині, у середній третині просвіт нерівномірно розширений до 2,5 см, у нижній третині — до 2,2 см. Супраренальний відділ аорти розміром до 3,6 см (рис. 3б). Інфраренальний відділ у верхній третині розміром до 1,4 см, на іншому протязі — розміром до 2,9 см.

Висновок: хвороба Такаюсу (V тип).

Триплексне сканування екстракраніальних відділів судин шиї. *Справа:* брахіоцефальний стовбур: візуалізовано, прохідний. Права підключична артерія: візуалізована, прохідна. Комплекс інтима-медіа (КІМ) загальна сонна артерія (ЗагСА): концентрично потовщена на всьому протязі до 1,8–2,3 мм (норма — до 1,0 мм), ехогенність знижена, диференціювання на шари не простежується (рис. 4а). Стеноз на всьому протязі в межах до 60% (за методом NACET) — (рис. 4б). Судинна геометрія сонних артерій: справа — ЗагСА локально аневризматично розширена до 12 мм (рис. 4в), на іншому проміжку — до 7,8 мм. Показники кровотоку в сонних артеріях підвищені. Показники судинного тону в сонних артеріях підвищені. *Зліва:* КІМ ЗагСА: 0,6 мм (норма — до 1,0 мм), ехогенність не змінена, диференціювання на шари збережене. Судинна геометрія сонних

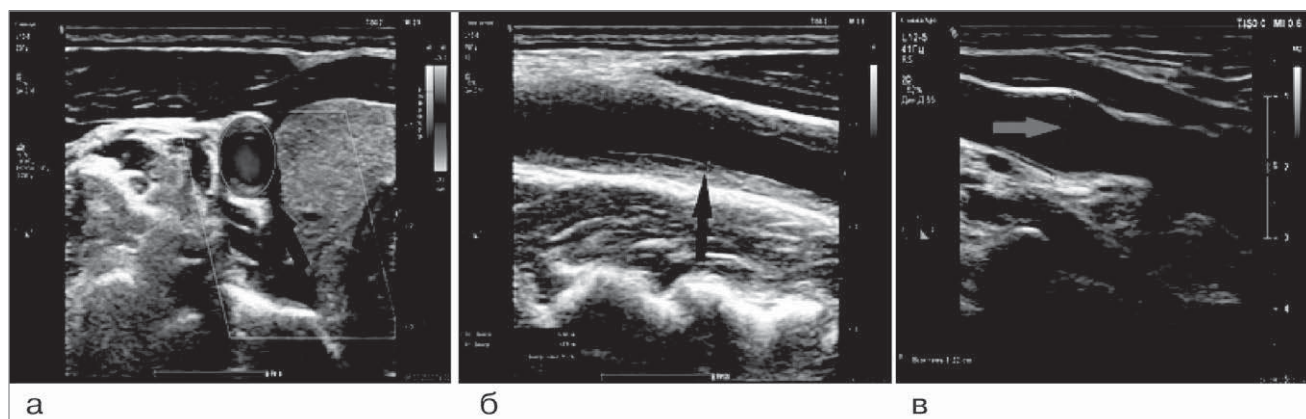


Рис. 4. Триплексне сканування екстракраніальних відділів судин ший: а — концентричне потовщення ЗагСА; б — стеноз ЗагСА на всьому протязі; в — локальне аневризматичне розширення ЗагСА (позначено)

артерій не змінена. Деформації анатомічного ходу хребтових артерій справа і зліва не виявлені. Показники кровотоку в хребтових артеріях — у межах норми. Показники судинного тонуусу в хребтових артеріях — у межах норми. Внутрішня яремна вена та хребтові вени не розширені, кровотік фазований з диханням. **Медичний висновок:** УЗ-ознаки аневризми ЗагСА справа, зміни інтими ЗагСА справа системного генезу, що спричиняє стеноз до 60%.

Отже, на основі скарг (на слабкість, пітливість, зниження маси тіла, підвищення температури тіла), анамнезу (гіпертермія впродовж 2 місяців, запальні зміни в загальному аналізі крові), об'єктивного обстеження (тяжкий стан на момент госпіталізації, різниця АТ на верхніх і нижніх кінцівках), даних лабораторних (підвищені ШОЕ, СРБ, диспротеїнемія) та методів візуалізації (стеноз ЗагСА з локальними аневризматичними розширеннями, аневризма черевного та висхідного відділів аорти, гранульома мітрально-аортального сполучення) у хворого діагностовано системний васкуліт «НАА (хвороба Такаюсу), V тип, аневризми черевного та висхідного відділів аорти, стеноз та аневризматичне поширення ЗагСА справа, середня активність». Супутній діагноз «Дефіцитна анемія, легка». Призначено лікування: метилпреднізолон — 1 мг/кг на добу всередину, тоцилізумаб — 8 мг/кг, доведена інфузія (1 раз/місяць), а також симптоматичну терапію. За час лікування в стаціонарі стан хворого поліпшився, температура тіла нормалізувалася, ШОЕ — з тенденцією до зниження, СРБ знизився до 3,3 мг/л. Пацієнта виписано через 14 діб із поліпшенням. Повторне лабораторне обстеження 03.04.2023 показало зниження ШОЕ до 5,37 мм/год, тенденцію до нормалізації кількості лейкоцитів у крові — $13,20 \times 10^9/\text{л}$, нормальний рівень СРБ —

1,2 г/л. Зміни, виявлені на ехокардіоскопії та при скануванні ЗагСА, — без позитивної динаміки. Хворому проведено інфузію тоцилізумабу та продовжено системну терапію метилпреднізолоном у попередній дозі.

Обстеження при наступній госпіталізації на початку травня виявило збільшення маси тіла в пацієнта, висипання на тулубі та обличчі по типу акне, зниження м'язової сили, тремор кистей, схильність до депресії, зниження пам'яті, підвищення АТ. При цьому гемограма — без суттєвих відхилень, СРБ — 3,7 мг/л, високочутливий СРБ — менше 0,5 мг/л.

Повторна ехокардіоскопія: аневризматичне розширення черевного та висхідного відділів аорти з пристінковими потовщеннями стінок до 8,5 мм. Нижче відходження верхньобрижової артерії розширення до 46 мм, ближче до ділянки біфуркації на клубові артерії, інфаренально черевна аорта розширена до 30 мм (не виключено гранульоми).

Триплексне сканування екстракраніальних відділів судин ший: ЗагСА справа в середній третині з ознаками вираженого потовщення КІМ зі стенозом 80–84% по площі (66–70% методом NASCET). Лінійний показник систолічної швидкості в ділянці максимального звуження справа в ЗагСА — 2,6 м/с (із контрлатерального боку — 1,4 м/с).

Враховуючи вищевказані зміни в загальному стані хворого, дані додаткових методів обстеження, рекомендовано низькокалорійну дієту, дозовані фізичні навантаження, моніторування АТ, продовження ГКС (метилпреднізолон у дозі 44 мг/добу з поступовим зниженням дози на 8 мг кожні 10 діб) та біологічної терапії (тоцилізумаб у дозі 480 мг, внутрішньовенна інфузія через місяць). Також пацієнта направлено на консультацію

кардіохірурга планово для вирішення питання про стентування ЗагСА.

У травні 2023 року хворий пройшов обстеження в ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» (м. Київ). Загальний стан хворого розцінено як задовільний. При цьому на КТ магістральних судин виявлено такі зміни: права ЗагСА звужена по всій протяжності, мінімальний діаметр — до 2,6 мм із потовщенням стінок до 1,8 мм. Діаметр аорти на рівні синусів Вальсальви — 27,5 мм, розміри синотубулярного з'єднання — 23 мм, висхідної аорти — 38,5 мм, перед відходженням плечоголового стовбура — 32,8 мм. Діаметр дуги аорти в сегменті С — 28 мм, в сегменті В — 22,7 мм, в сегменті А — 22 мм. Діаметр грудного відділу аорти — 27 мм та низхідної аорти на рівні діафрагми — 31 мм. Діаметр черевної аорти у верхньому відділі — 37,5 мм, у нижньому — 30,5 мм. На рівні та нижче відходження ниркових артерій черевна аорта звужена до 14,5 мм. Стінки грудного і черевного відділів аорти рівномірно потовщені до 3 мм. Підтверджено діагноз НАА. Враховуючи велику протяжність стенотичного ураження ЗагСА справа, прийнято рішення про недоцільність стентування.

Обговорення та висновки

Отже, НАА є рідкісним і складним у діагностуванні аутоімунним захворюванням. Лікарі-клініцисти стикаються з недостатністю науково

обґрунтованих даних про перебіг, діагностування та лікування цієї недуги. Особливо це стосується педіатричної практики. Хвороба Такаюсу маніфестує з неспецифічних гетерогенних симптомів і часто діагностується в період формування незворотних змін у судинах та в разі появи локальних симптомів ішемії. Пізня діагностика погіршує прогноз і підвищує ризик раптової смерті дитини. За відсутності специфічних лабораторних маркерів кожний випадок тривалого системного запалення слід розглядати в плані диференційної діагностики з НАА. Візуалізація патологічних змін стінок та просвіту магістральних судин має вирішальне значення для діагностування, оцінювання ступеня захворювання та подальшого лікування. Для цього використовуються такі неінвазивні методи, як ехокардіоскопія та ультразвукове доплерографічне дослідження магістральних судин, КТ, ангіографія. Чимало запитань виникає при виборі довготривалої терапії в таких дітей. У наведеному клінічному випадку застосування поєднаної ГКС та біологічної терапії дало гарний результат щодо стабілізації лабораторних показників гостроти запалення. Упродовж трьох місяців лікування досягнуто регресу судинних змін, зниження активності запалення. Хворий продовжує застосовувати ГКС і біологічну терапію та потребує тривалого спостереження.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aeschlimann FA, Eng SWM, Sheikh S, Laxer RM, Hebert D, Noone D et al. (2017). Childhood Takayasu arteritis disease course and response to therapy. *Arthritis Research and Therapy*. 19 (1): 255. doi: 10.1186/s13075-017-1452-4.
2. Aeschlimann FA, Yeung RSM, Laxer RM. (2022). An Update on Childhood-Onset Takayasu Arteritis. *Front. Pediatr.* 13; 10: 872313. doi: 10.3389/fped.2022.872313.
3. Alnabwani D, Patel P, Kata P, Patel V, Okere A, Cheriya P. (2021). The Epidemiology and Clinical Manifestations of Takayasu Arteritis. A Descriptive Study of Case Reports. *Cureus*. 15; 13 (9): e17998. doi: 10.7759/cureus.17998.
4. Bereghnoy VV, German OV. (2015). Takayasu's disease (Nonspecific aortoarteritis). *Sovremennaya pediatriya*. 8 (72): 34–40. [Бережний ВО, Герман ОБ. (2015). Хвороба Такаюсу (неспецифічний аортоартеріт). *Современная педиатрия*. 8 (72): 34–40]. doi: 10.15574/SP.2015.72.34.
5. Bortnyak NV, Yepanchintseva OA, Khokhlov AV, Todurov BM. (2020). Takayasu arteritis. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. 3 (30): 5–14. [Бортняк НВ, Епанчинцева ОА, Хохлов АВ, Тодуров БМ. (2020). Артериит Такаюсу. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*. 3 (30): 5–14]. <https://doi.org/10.31928/2305-3127-2020.3.514>.
6. Hellmich B, Agueda F, Monti S et al. (2020). Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 79 (1): 19–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672.
7. Isayeva GS, Trypilka SA. (2020). Nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease). *Ukrainian Journal of Cardiology*. 27 (5): 78–85. [Ісаєва ГС, Триполка СА. (2020). Неспецифічний аортоартеріт (хвороба Такаюсу). *Український кардіологічний журнал*. 27; 5: 78–85]. doi: 10.31928/1608-635X-2020.5.7885.
8. Mostbauer HV, Dzhuz MB. (2018). Nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease) and the cardiovascular system. *Cardiology, Rheumatology, Cardiosurgery*. 4 (59): 32–33, 36–37. [Мостбауер ГВ, Джус МБ. (2018). Неспецифічний аортоартеріт (хвороба Такаюсу) та серцево-судинна система. *Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія*. 4 (59): 32–33, 36–37]. URL: <https://health->

- ua.com/article/39871-nespetcifchnij-aortoartert-hvoroba-takayasu-tasertcevosudinna-sistema.
9. Mostbauer HV, Dzhus MB. (2018). Nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease) and the cardiovascular system (part two). *Cardiology, Rheumatology, Cardiosurgery*. 5 (60): 30–32. [Мостбауер ГВ, Джус МБ. (2018). Неспецифічний аортоартеріт (хвороба Такаюсу) та серцево-судинна система (частина друга). *Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія*. 5 (59): 30–32]. URL: <https://health-ua.com/article/39871-nespetcifchnij-aortoartert-hvoroba-takayasu-tasertcevosudinna-sistema>.
10. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S et al. (2018). Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann. Rheum. Dis*. 77 (3): 348–354. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211878.

Відомості про авторів:

Дутчак Ганна Миколаївна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0000-0002-5514-498X>.

Синоверська Ольга Богданівна — д.мед.н, проф., зав. каф. дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0000-0003-1072-3782>.

Алексеева Юлія Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0000-0002-9737-410X>.

Царук Олександра Ярославівна — к.мед.н, доц., лікар ультразвукової діагностики. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. С. Бандери, 79. <https://orcid.org/0000-0002-4394-8059>.

Кузенко Оксана Володимирівна — асистент каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0000-0001-7468-380X>.

Стаття надійшла до редакції 06.06.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.



WORLD THROMBOSIS DAY
13 OCTOBER

#Ukraine_support WTD 2024

Шановний колего!

Ми прагнемо підвищити обізнаність про тромбоз, включаючи його причини, фактори ризику, симптоми та доказову профілактику і лікування. Зрештою, ми прагнемо зменшити смертність та інвалідність, спричинену цим станом.

Наша місія підтримує глобальну ціль Всесвітньої Асамблеї охорони здоров'я щодо скорочення передчасної смертності від неінфекційних захворювань на 25 відсотків до 2025 року.

Долучайтесь! Збережемо здоров'я нації!
Обізнаний сьогодні — врятований завтра!
Разом ми сила!

EYES OPEN TO THROMBOSIS

wtd-ukraine.org

V МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
18–19 листопада 2023 on-line

Antibiotic resistance STOP!

Стійкість до антибіотиків зростає до загрозово високих рівнів у всьому світі. Нові механізми стійкості з'являються і поширюються всюди, створюючи перешкоди для лікування розповсюджених інфекційних захворювань

- World Health Organization

ANTIBIOTIC RESISTANCE



Розвиток нових антибіотиків має надзвичайне значення, оскільки еволюція мікробів продовжуватиметься безперервно, а резистентність до лікарських засобів зростає.

Проблема антибіотикорезистентності стала глобальним викликом сьогодення. Головною його причиною вважають нераціональне застосування антибактеріальної терапії.

Тож під час Всесвітнього тижня поінформованості про антибіотики, в Україні традиційно буде проведено

V міжнародний конгрес «Antibiotic resistance STOP!»,
який об'єднає провідних спеціалістів медичної галузі для розробки стратегії контролю розвитку антибіотикорезистентності

antibiotic-congress.com